MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}ORTHO® 0.5/35

Comprimés de noréthindrone et d'éthinylestradiol, USP

Comprimés à 0,5 mg de noréthindrone et 0,035 mg d'éthinylestradiol

Contraceptif oral

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario)
M3C 1L9

Date de révision :
20 novembre 2013

www.janssen.ca

Numéro de contrôle : 167420

Table des matières

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrORTHO® 0.5/35

Comprimés de noréthindrone et d'éthinylestradiol, USP

Comprimés à 0,5 mg de noréthindrone et 0,035 mg d'éthinylestradiol

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et dosage	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Comprimé 0,5 mg de noréthindrone et 0,035 mg d'éthinylestradiol	Lactose *Voir la section* **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** *pour une liste complète.*

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés ORTHO® 0.5/35 sont indiqués pour la prévention de la grossesse.

CONTRE-INDICATIONS

- Épisode actuel ou antécédents de thrombophlébite ou de troubles thromboemboliques
- États thrombophiliques connus
- Épisode actuel ou antécédents d'affections vasculaires d'origine cérébrale incluant l'accident ischémique transitoire
- Épisode actuel ou antécédents d'infarctus du myocarde ou de coronaropathie incluant l'angine de poitrine
- Affection hépatique active, ou épisode actuel ou antécédents de tumeurs hépatiques bénignes ou malignes
- Carcinome du sein connu ou présumé
- Carcinome de l'endomètre ou autre néoplasie œstrogéno-dépendante connue ou présumée
- Saignement vaginal anormal d'étiologie inconnue
- Ictère stéroïdodépendant, ictère cholostatique ou antécédents d'ictère gravidique
- Toute lésion oculaire provenant d'une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel

- Grossesse établie ou soupçonnée
- Migraines avec aura focale ou antécédents de la même pathologie
- Cardiopathie valvulaire avec complications
- Épisode actuel ou antécédent de pancréatite si associée à une hypertriglycéridémie
- Présence de facteur(s) de risque graves ou multiples de thrombose artérielle ou veineuse :
  - Hypertension grave (valeurs persistantes ≥ 160/100 mmHg),
  - Prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle, telle que la mutation du facteur V de Leiden avec résistance à la protéine C activée (PCA), un déficit en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S, une hyperhomocystéinémie (p. ex. due aux mutations MTHER C677T ou A1298), une mutation G20210A du gène de la prothrombine ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipines, anticoagulant lupique)
  - Dyslipoprotéinémie grave
  - Femme âgée de plus de 35 ans qui fume
  - Diabète sucré avec atteinte vasculaire
  - Chirurgie majeure associée à un risque accru de thromboembolie postopératoire
  - Immobilisation prolongée
- Hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de sa formulation ou à un composant de son contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

La cigarette augmente le risque d'événement cardiovasculaire grave associé à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés. Ce risque augmente avec l'âge, particulièrement chez les femmes âgées de plus de 35 ans, et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les femmes âgées de plus de 35 ans qui fument ne doivent pas utiliser des contraceptifs oraux combinés, y compris ORTHO® 0.5/35 (voir ci-dessous la section **Cardiovasculaire**).

Il faudrait rappeler aux patientes que les pilules anticonceptionnelles **NE PROTÈGENT PAS** contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le VIH/sida. Pour la protection contre les IST, il serait judicieux d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane **EN MÊME TEMPS** que les pilules anticonceptionnelles.

Généralités

Interrompre la médication dès le premier signe de l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

A. **Troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires** tels que : thrombophlébite, embolie pulmonaire, affection vasculaire cérébrale, ischémie myocardique, thrombose mésentérique ou thrombose rétinienne.

B. **Les états qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire**, p. ex., immobilisation après un accident ou alitement pendant une longue maladie. D'autres méthodes non hormonales de contraception devraient être utilisées jusqu'à ce que l'utilisatrice reprenne ses activités normales. Quant à l'utilisation des contraceptifs oraux lorsqu'on envisage une intervention chirurgicale, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Considérations péri-opératoires**.

C. **Troubles visuels, partiels ou complets.**

D. **Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques.**

E. **Céphalée intense d'étiologie inconnue ou aggravation des migraines.**

F. **Augmentation des crises d'épilepsie.**

Les renseignements suivants proviennent d'études sur les contraceptifs oraux combinés (COC).

Bien que le risque de morbidités graves et de mortalité soit réduit chez les femmes en bonne santé sans facteurs de risque sous-jacents, l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés est associée à des risques accrus de plusieurs affections graves parmi lesquelles infarctus du myocarde, thromboembolie, accident vasculaire cérébral, néoplasie hépatique et affection de la vésicule biliaire. Ce risque de morbidités et de mortalité augmente de manière significative s'il est associé à d'autres facteurs de risque tels que l'hypertension, les hyperlipidémies, l'obésité et le diabète. D'autres exemples d'affections médicales qui ont été associées à des événements indésirables concernant le système circulatoire comprennent : lupus érythémateux disséminé[1], syndrome hémolytique et urémique[2-4], maladie intestinale inflammatoire chronique (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)[5], drépanocytose[6], cardiopathie valvulaire et fibrillation auriculaire[7,8].

La survenue ou l'aggravation des affections présentées ci-dessous ont été signalées durant la grossesse ou lors de la prise de COC, bien qu'un lien direct n'ait pas été clairement établi avec la prise de COC. Ces affections sont : porphyrie[9], lupus érythémateux disséminé[10], syndrome hémolytique et urémique[11], chorée de Sydenham[12,13], herpes gestationis[14,15] et perte auditive liée à l'otospongiose[16].

Dans cette section, les renseignements proviennent principalement d'études conduites chez des femmes qui utilisaient des COC à plus forte teneur en œstrogènes et en progestatifs que ceux couramment utilisés aujourd'hui. L'effet de l'utilisation à long terme de contraceptifs hormonaux combinés moins dosés en œstrogènes comme en progestatifs et administrés oralement reste à déterminer.

Carcinogenèse et mutagenèse

Cancer du sein

Pour le cancer du sein, l'âge et des antécédents familiaux marqués constituent les facteurs de risque les plus importants. Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. Les groupes de femmes à risque accru de développer un cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices de longue date de contraceptifs oraux (plus de huit ans) et celles qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes,

l'usage des contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant mais non diagnostiqué. Comme l'accroissement du risque potentiel lié à l'utilisation des contraceptifs oraux est faible, il n'y a pas lieu pour l'instant de modifier les règles de prescription.

On devrait montrer aux femmes qui prennent des contraceptifs oraux la façon de pratiquer l'auto-examen des seins. Leur médecin devrait être prévenu dès qu'elles décèlent une masse quelconque. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé car si un cancer du sein apparaît les médicaments contenant de l'œstrogène peuvent provoquer une progression rapide du cancer.

Cancer du col

Pour le cancer du col de l'utérus, le facteur de risque le plus important est une infection persistante à papillomavirus humain (PVH). Des études épidémiologiques ont indiqué que l'utilisation à long terme des COC peut apporter une contribution supplémentaire à ce risque accru mais une controverse persiste quant à savoir dans quelle mesure cette constatation serait attribuable à des facteurs confusionnels, tels que le dépistage cervical ou les comportements sexuels, dont l'utilisation de contraceptifs de barrière.

Carcinome hépatocellulaire

Il peut exister un lien entre les contraceptifs oraux et le carcinome hépatocellulaire. Le risque semble augmenter avec la durée d'utilisation des contraceptifs hormonaux. Toutefois, le risque imputable (l'incidence excédentaire) de cancers du foie chez les utilisatrices de contraceptifs oraux est extrêmement faible. Voir la *PARTIE II*, **TOXICOLOGIE** pour discussion sur les données chez l'animal.

Cardiovasculaire

Facteurs prédisposant à la coronaropathie

Le tabagisme augmente le risque d'effets secondaires cardiovasculaires graves et de mortalité. L'utilisation de pilules anticonceptionnelles augmente ce risque, notamment chez les femmes âgées de plus de 35 ans, et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Des données scientifiques convaincantes permettent d'établir une limite d'âge de 35 ans pour l'utilisation des contraceptifs oraux chez les femmes qui fument. Par conséquent, les femmes âgées de plus de 35 ans qui fument ne doivent pas utiliser des contraceptifs oraux combinés, y compris ORTHO® 0.5/35.

D'autres femmes présentent indépendamment un risque élevé de maladie cardiovasculaire, notamment les femmes atteintes de diabète, d'hypertension ou d'anomalies du métabolisme des lipides, ou qui ont des antécédents familiaux de ces affections. On ignore si les contraceptifs oraux augmentent ou non ce risque.

Chez les femmes non fumeuses et à faible risque, de n'importe quel âge, les avantages de l'utilisation des contraceptifs oraux l'emportent sur le faible risque de maladie cardiovasculaire que l'on pourrait attribuer aux préparations à faible teneur en œstrogène. Par conséquent, on peut leur prescrire des contraceptifs oraux jusqu'à l'âge de la ménopause.

Hypertension

Les femmes atteintes d'hypertension essentielle bien maîtrisée peuvent prendre des contraceptifs oraux, mais seulement si elles font l'objet d'une étroite surveillance médicale. S'il y a élévation significative persistante de la tension artérielle à quelque moment que ce soit au cours du traitement par contraceptifs oraux, il est nécessaire d'interrompre le traitement et de prescrire une autre méthode de contraception, qu'il s'agisse d'une femme qui avait jusque-là une tension artérielle normale ou d'une femme déjà hypertendue (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Endocrine et métabolique

Diabète

Les contraceptifs oraux actuels à faible teneur en œstrogène n'exercent qu'un effet minimal sur le métabolisme du glucose. Les diabétiques ou les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour déceler toute altération du métabolisme des glucides. Les femmes prédisposées au diabète peuvent utiliser les contraceptifs oraux à condition qu'elles puissent faire l'objet d'une étroite surveillance médicale. Les jeunes diabétiques, dont la maladie est récente et bien contrôlée et qui ne présentent pas d'hypertension ni de manifestations d'atteinte vasculaire, comme des modifications du fond d'œil, doivent être examinées plus fréquemment lorsqu'elles prennent des contraceptifs oraux.

Lipides et autres effets métaboliques

Sous contraceptifs oraux, une petite proportion de femmes présenteront des modifications lipidiques indésirables. Chez les femmes aux dyslipidémies non maîtrisées, un autre type de contraception devrait être utilisé (voir **CONTRE-INDICATIONS**). Les élévations des triglycérides plasmatiques peuvent conduire à une pancréatite et à d'autres complications.

Gastro-intestinal

Bien que cela n'ait pas été formellement établi, des études épidémiologiques publiées suggèrent la possibilité d'une association modeste entre l'utilisation de COC et le développement d'une maladie de Crohn ou d'une colite ulcéreuse[17-22].

Génito-urinaire

Saignement vaginal

Les saignements vaginaux irréguliers et persistants doivent faire l'objet d'une investigation pour exclure une affection sous-jacente.

Fibromes

On doit surveiller de près les femmes ayant des fibromes (léiomyomes). Une augmentation soudaine du volume des fibromes, une douleur ou une sensibilité au toucher nécessitent l'interruption du traitement par contraceptifs oraux.

Hématologique

Thrombose et thromboembolie veineuses et artérielles

Thrombose et thromboembolie veineuses

Des études épidémiologiques ont montré que l'incidence de thromboembolie veineuse (TEV) chez

les utilisatrices de contraceptifs oraux faiblement dosés en œstrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol) varie de 20 à 40 cas environ pour 100 000 années-femmes, mais cette estimation du risque varie aussi selon le progestatif. Ce risque est à comparer à celui de 5 à 10 cas pour 100 000 années-femmes chez les non-utilisatrices.

Comparativement à sa non-utilisation, l'utilisation d'un COC, quel qu'il soit, s'accompagne d'une augmentation du risque de TEV. Le risque supplémentaire de TEV est maximal durant la première année d'utilisation d'un COC. Ce risque accru est moindre que celui de TEV associé à la grossesse, lequel se situe à environ 60 cas pour 100 000 grossesses. La TEV est mortelle dans 1 à 2 % des cas(23).

Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire ou acquise à la thromboembolie veineuse, la patiente doit être adressée à un spécialiste pour conseil avant de décider d'utiliser un COC quelconque.

Thrombose et thromboembolie artérielles

L'utilisation des COC augmente le risque d'événements thrombotiques artériels et de thromboembolie artérielle (TEA). Les événements signalés incluent l'infarctus du myocarde et des événements vasculaires cérébraux (accident vasculaire ischémique ou hémorragique, accident ischémique transitoire).

Ce risque d'événements thrombotiques et thromboemboliques artériels augmente davantage chez les femmes présentant des facteurs de risque sous-jacents. Il faut être prudent lors de la prescription de COC chez les femmes présentant des facteurs de risque d'événements thrombotiques et thromboemboliques artériels.

Autres facteurs de risque de thromboembolie veineuse ou artérielle ou d'accident vasculaire cérébral

Les autres facteurs de risque global de thromboembolie veineuse ou artérielle comprennent, mais non exclusivement, l'âge, l'obésité grave (index de masse corporelle > 30 kg/m^2), les antécédents personnels, les antécédents familiaux (la survenue d'une TEV ou d'une TEA chez un parent direct à un âge relativement précoce peut indiquer une prédisposition génétique) et le lupus érythémateux systémique. Si l'on soupçonne une prédisposition héréditaire ou acquise à la thromboembolie veineuse ou artérielle, la patiente doit être adressée à un spécialiste pour conseil avant qu'une décision soit prise par rapport à l'utilisation d'un COC quelconque. Le risque de TEV/TEA peut augmenter temporairement en raison d'une immobilisation prolongée, d'une chirurgie majeure ou d'un traumatisme. Dans ces situations, il est conseillé d'interrompre l'administration de COC (au moins 4 semaines à l'avance dans le cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le traitement qu'après 2 semaines de reprise totale des activités. De même, les patientes présentant des varices ou ayant un plâtre à un membre inférieur doivent être étroitement surveillées. Les autres facteurs de risque comprennent tabagisme (un tabagisme important ainsi que l'âge accentuent encore plus ce risque, notamment chez les femmes de plus de 35 ans), dyslipoprotéinémie, hypertension, migraine, cardiopathie valvulaire et fibrillation auriculaire.

Les facteurs biochimiques pouvant indiquer une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle comprennent une résistance à la protéine C active (PCA), une hyperhomocystéinémie, un déficit en antithrombine III, en protéine C ou en protéine S et la présence

d’anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipines, anticoagulant lupique).

Post-partum
Étant donné que le post-partum immédiat est associé à un risque accru de thromboembolie, les contraceptifs hormonaux ne devraient être instaurés qu’à l’issue des quatre premières semaines suivant l’accouchement, chez les femmes qui choisissent de ne pas allaiter.

Après un avortement/une fausse couche
Après un avortement ou une fausse couche survenant à 20 semaines ou plus de gestation, les contraceptifs hormonaux peuvent être instaurés au jour 21 après l’avortement ou au premier jour des premières menstruations spontanées, selon ce qui vient d’abord (voir **POSOLOGIE ET MODE D’EMPLOI**).

Hépatique/biliaire/pancréatique
Des perturbations aiguës ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l’arrêt du COC jusqu’à ce que les marqueurs de cette fonction soient revenus à la normale.

Ictère
Dans le cas des femmes ayant des antécédents d'ictère, y compris d'ictère cholostatique durant la grossesse, on ne devrait prescrire des contraceptifs oraux qu'avec grande précaution et sous étroite surveillance. Une cholestase liée aux contraceptifs oraux a été documentée chez des femmes ayant des antécédents de cholestase gravidique. Chez les femmes ayant des antécédents de cholestase, cette affection peut se reproduire lors d’une utilisation subséquente de contraceptifs hormonaux.

La survenue d'un prurit généralisé intense ou d'un ictère exige l'interruption de la prise des contraceptifs oraux jusqu'à ce que le problème soit résolu.

Si une femme développe un ictère qui s'avère de type cholostatique, elle ne devrait pas recommencer à prendre des contraceptifs oraux. Chez les femmes qui prennent des contraceptifs oraux, on observe parfois des modifications de la composition de la bile ainsi qu'une incidence accrue de calculs biliaires.

Affection de la vésicule biliaire
Les patientes prenant des contraceptifs oraux ont un plus grand risque de développer une affection de la vésicule biliaire nécessitant une chirurgie au cours de la première année d’utilisation. Ce risque peut doubler après quatre ou cinq années d’utilisation. Des affections de la vésicule biliaire, y compris la cholécystite et la cholélithiase, ont été signalées avec l’utilisation de contraceptifs oraux.

Nodules hépatiques
On a signalé des nodules hépatiques (adénome et hyperplasie nodulaire focale), surtout après un usage prolongé des contraceptifs oraux. Bien qu’extrêmement rares, ces nodules ont déjà causé des hémorragies intra-abdominales fatales et il s'agit d'un facteur à prendre en considération en présence d'une masse abdominale, d'une douleur aiguë à l'abdomen ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

Immunitaire

Œdème de Quincke

Des œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber des symptômes d'œdème de Quincke, en particulier chez les femmes qui ont un œdème de Quincke héréditaire[24-26].

Neurologique

Migraine et céphalée

La survenue ou l'exacerbation d'une migraine ou l'apparition d'une céphalée inhabituelle récurrente, persistante ou intense, exigent l'interruption de la prise de contraceptifs oraux et un bilan étiologique. Les femmes présentant des céphalées migraineuses, en particulier celles avec aura, et prenant des contraceptifs oraux peuvent être à risque accru d'accident vasculaire cérébral (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Ophtalmologique

Lésions oculaires

On a signalé des cas cliniques de thrombose rétinienne associée à l'utilisation de contraceptifs oraux. Les contraceptifs oraux devraient être interrompus en cas de perte de vision partielle ou complète inexpliquée, de survenue d'une exophtalmie ou d'une diplopie, d'un œdème papillaire ou de lésions vasculaires rétiniennes. Un diagnostic devrait être immédiatement posé, et des mesures thérapeutiques adéquates entreprises.

Troubles oculaires

Les femmes enceintes ou qui prennent des contraceptifs oraux peuvent faire un œdème de la cornée, ce qui peut entraîner des troubles de la vue et modifier la tolérance à l'égard des lentilles cornéennes, surtout si ces dernières sont de type rigide. Les lentilles souples ne posent habituellement pas de problème. En présence de troubles oculaires ou d'une tolérance réduite à l'égard des lentilles, on peut conseiller un arrêt temporaire ou permanent du port des lentilles cornéennes.

Considérations périopératoires

Complications thromboemboliques postchirurgicales

Une augmentation du risque relatif de complications thromboemboliques postopératoires (d'un facteur deux à quatre) a été signalée lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux. Le risque relatif de thrombose veineuse chez les femmes qui présentent des états prédisposants est le double de celui des femmes qui ne présentent pas de telles circonstances médicales.

Il faut interrompre l'utilisation de contraceptifs oraux et recourir à une autre méthode de contraception au moins quatre semaines avant une intervention chirurgicale programmée de type à risque accru de thromboembolie et pendant une immobilisation prolongée. Après une intervention chirurgicale ou une immobilisation prolongée, il faut attendre la première menstruation qui suit le départ de l'hôpital avant de reprendre le traitement par contraceptifs oraux.

Psychiatrique

Troubles de l'émotivité
Les femmes ayant des antécédents de troubles de l'émotivité, surtout de type dépressif, sont plus sujettes à une rechute si elles prennent des contraceptifs oraux. Dans les cas de rechute grave, l'essai d'une autre méthode de contraception devrait aider à déterminer s'il existe une relation de cause à effet. Les femmes atteintes de syndrome prémenstruel peuvent avoir une réaction variable aux contraceptifs oraux, allant de l'amélioration des symptômes à l'aggravation de l'affection.

Rénal

Rétention hydrique
Les contraceptifs hormonaux peuvent entraîner un certain degré de rétention hydrique. Chez les patientes dont l'état pourrait être aggravé par une rétention hydrique, ils devraient être prescrits avec prudence, et seulement sous une surveillance attentive.

Fonction sexuelle/reproduction

Retour à la fertilité
Après avoir cessé de prendre des contraceptifs oraux, la femme devrait attendre au moins jusqu'à la première menstruation normale spontanée avant d'envisager une grossesse, pour permettre de déterminer la date de conception. Dans l'intervalle, une autre méthode de contraception devrait être utilisée.

Aménorrhée
En cas d'aménorrhée, une grossesse doit être exclue.

Chez certaines femmes, le saignement de retrait peut ne pas survenir dans l'intervalle sans pilule. Si le COC a été pris selon les instructions, il est peu probable que la femme soit enceinte. Cependant, si le COC n'a pas été pris selon les instructions avant la première absence de saignement de retrait, ou si deux saignements de retrait ne surviennent pas, une grossesse doit être exclue avant de poursuivre la prise du COC.

Les femmes ayant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou d'irrégularité menstruelle peuvent continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après que le traitement aux œstro-progestatifs a pris fin.

L'aménorrhée qui persiste pendant six mois ou plus après l'interruption du traitement, surtout si elle s'accompagne de galactorrhée, justifie une évaluation approfondie de la fonction hypothalamo-hypophysaire.

Réduction d'efficacité
En cas de pilules oubliées, de vomissements, de diarrhée ou de médication concomitante, l'efficacité des COC peut être diminuée (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Peau

Un chloasma peut parfois survenir lors de la prise de COC, particulièrement chez les femmes ayant des antécédents de masque de grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma devraient éviter l'exposition au soleil ou aux ultraviolets quand elles prennent des COC. Bien souvent, le chloasma n'est pas complètement réversible.

Populations particulières

Femmes enceintes

La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs oraux. Si une grossesse survient pendant la prise d'ORTHO® 0.5/35, il faut interrompre la prise de pilule. Toutefois, en cas de conception accidentelle au cours de l'utilisation des contraceptifs oraux, aucune donnée concluante n'indique que l'œstrogène et le progestatif contenus dans le contraceptif oral affecteront le développement de l'enfant.

Allaitement

Chez la femme qui allaite, l'utilisation des contraceptifs oraux provoque l'excrétion des constituants hormonaux dans le lait maternel, ce qui peut en réduire la qualité et la quantité. Des études publiées concernant des progestatifs apparentés indiquent que, pendant la lactation, de petites quantités de la dose maternelle quotidienne de progestatif[27] et 0,02 % de la dose maternelle quotidienne d'éthinylestradiol[28] pourraient être transférés au nouveau-né par le lait. Des effets indésirables ont été signalés chez l'enfant, dont la jaunisse et le développement mammaire[29]. Il faut conseiller à la femme qui allaite de ne pas utiliser de contraceptifs oraux mais de faire appel à d'autres formes de contraception jusqu'à ce qu'elle ait complètement sevré son enfant.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité d'ORTHO® 0.5/35 ont été établies chez la femme en âge de procréer. Il n'est pas indiqué d'utiliser ce produit avant la survenue des menstruations.

Gériatrie

L'utilisation d'ORTHO® 0.5/35 n'est pas indiquée chez la femme après la ménopause.

Surveillance et tests de laboratoire

Examen clinique et suivi

Avant toute utilisation de contraceptifs oraux, il faut effectuer une anamnèse et un examen clinique complets, y compris une lecture de la tension artérielle, et noter soigneusement les antécédents familiaux. De plus, il faut évaluer les perturbations du système de la coagulation si un parent du premier degré a présenté à un jeune âge une affection ou un événement thromboembolique (p. ex., thrombose veineuse profonde, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde). Les seins, le foie, les extrémités et les organes pelviens doivent être examinés. Un frottis de Papanicolaou doit être réalisé chez la femme sexuellement active.

Le premier examen de contrôle doit avoir lieu après trois mois d'utilisation. Par la suite, un examen doit être effectué au moins une fois par an, ou plus fréquemment si indiqué. L'examen annuel doit comporter les mêmes vérifications et tests effectués au moment de l'examen initial (décrit ci-dessus)

ou être conforme aux recommandations du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs.

Prélèvements de tissus

Lorsqu'on demande à un anatomopathologiste d'examiner un frottis vaginal ou un prélèvement obtenu lors d'une intervention chirurgicale, on doit l'informer du fait que le prélèvement provient d'une femme qui prend des contraceptifs oraux.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'utilisation des contraceptifs oraux a été liée à une augmentation du risque des effets indésirables graves suivants :

Thrombophlébite et thrombose veineuse avec ou sans embolie
Thromboembolie artérielle
Embolie pulmonaire
Thrombose mésentérique
Lésions neuro-oculaires (p. ex., thrombose rétinienne)
Infarctus du myocarde
Thrombose cérébrale
Hémorragie cérébrale
Hypertension artérielle
Tumeurs bénignes du foie
Affections de la vésicule biliaire.

Les effets indésirables suivants ont également été signalés chez les femmes prenant des contraceptifs oraux. Les nausées et les vomissements, effets indésirables les plus fréquents, surviennent chez environ 10 pour cent ou moins des femmes au cours du premier cycle. En règle générale, d'autres effets indésirables surviennent moins fréquemment ou seulement à l'occasion et sont les suivants :

Appareil cardiovasculaire :	Œdème
	Élévation légère de la pression artérielle
Génital :	Saignements intermenstruels
	Microrragies
	Modification du flux menstruel
	Dysménorrhée
	Aménorrhée pendant et après le traitement
	Candidose vaginale
	Syndrome rappelant le syndrome prémenstruel
	Stérilité temporaire après la cessation du traitement
	Vaginite
	Hyperplasies endocervicales
	Augmentation de l'érosion et des sécrétions du col de l'utérus
	Pertes vaginales

Néoplasmes :	Tumeurs hépatiques malignes Cancer du col de l'utérus Augmentation de la taille des léiomyomes utérins Cancer du sein
Seins :	Douleur, sensibilité, grossissement et sécrétion Diminution possible de la lactation si administrés immédiatement après l'accouchement
Peau et tissus sous-cutanés :	Chloasma ou mélasmes pouvant être persistants Éruption cutanée (allergique) Hirsutisme Perte de cheveux Érythème polymorphe Érythème noueux Phénomène de Raynaud Éruption hémorragique Porphyrie Acné Séborrhée Pemphigoïde (herpes gestationis) Urticaire Œdème de Quincke
SNC :	Migraine Dépression mentale Céphalées Nervosité Étourdissements Modifications de la libido Chorée
Métabolique :	Réduction de la tolérance aux hydrates de carbone Modifications pondérales (perte ou gain) Modifications de l'appétit
Appareil digestif :	Symptômes gastro-intestinaux (tels que crampes abdominales, diarrhée ou ballonnement) Colite Pancréatite Douleur abdominale
Hépato-biliaire :	Ictère cholostatique Syndrome de Budd-Chiari
Oculaire :	Intolérance aux verres de contact Modification de la courbure cornéenne (accentuation) Cataractes Névrite optique
Urinaire :	Insuffisance rénale Syndrome d'urémie hémolytique Syndrome rappelant la cystite
Autres :	Rhinite Troubles auditifs

Hypersensibilité
Rétention hydrique.

Effets indésirables du médicament déterminés depuis la commercialisation

Les effets indésirables du médicament qui ont d'abord été signalés dans le cadre de la surveillance après la commercialisation d'ORTHO® sont présentés ci-dessous.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris les kystes et polypes) : cancer du sein, masse mammaire, néoplasme mammaire, carcinome du col utérin, dysplasie du col utérin, néoplasme hépatique malin, adénome hépatique
Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique/anaphylactoïde, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition : dyslipidémie, intolérance au glucose
Affections du système nerveux : accident vasculaire cérébral
Affections oculaires : thrombose vasculaire de la rétine
Affections cardiaques : infarctus du myocarde
Affections vasculaires : thrombose veineuse profonde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales : pancréatite, thrombose veineuse mésentérique
Affections hépatobiliaires : hépatite, cholélithiase, syndrome de Budd-Chiari
Affections de la peau et du tissu sous-cutané : angio-œdème, érythème noueux, urticaire, prurit, photosensibilité
Affections des organes de reproduction et du sein : galactorrhée, augmentation du volume des seins, inhibition de la montée laiteuse, sécheresse vulvo-vaginale, menstruations irrégulières
Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, malaise

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'administration simultanée de contraceptifs oraux et d'autres médicaments peut modifier la réaction prévue pour chacun des médicaments (voir Tableaux 1 et 2). La réduction de l'efficacité des contraceptifs oraux, le cas échéant, touchera plus vraisemblablement les préparations à faible dose.

Il est important de vérifier tous les médicaments, d'ordonnance ou en vente libre, y compris les préparations ou remèdes à base de plantes, que prend une femme avant de lui prescrire des contraceptifs oraux.

On conseille aux médecins de consulter les renseignements thérapeutiques des médicaments utilisés en concomitance pour en savoir plus sur les interactions avec les contraceptifs hormonaux ou la possibilité de modifications enzymatiques et l'ajustement éventuel de la posologie.

Consulter *Contraceptifs oraux, rapport 1994* (chapitre 8), préparé par Santé Canada, pour d'autres renseignements sur les interactions médicamenteuses possibles avec les contraceptifs oraux(30).

TABLEAU 1 : Médicaments pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
Antiacides		Diminution de l'absorption intestinale des progestatifs.	Espacer de deux heures la prise de ces médicaments.
Anticonvulsivants	Carbamazépine Acétate d'eslicarbazépine Éthosuximide Felbamate Lamotrigine Oxcarbazépine Phénobarbital Phénytoïne Primidone Rufinamide Topiramate	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Accélération du métabolisme des œstrogènes et augmentation de la liaison des progestatifs et de l'éthinylestradiol à la globuline liant les stéroïdes sexuels.	Utiliser des contraceptifs oraux à plus forte dose (50 µg d'éthinylestradiol), un autre médicament ou une autre méthode.
Antibiotiques	Ampicilline Cotrimoxazole Pénicilline	Perturbation de la circulation enterohépatique, hyperactivité intestinale.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Rifabutine Rifampicine	Accélération du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée du métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.
	Chloramphénicol Métronidazole Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides Tétracyclines	Induction des enzymes microsomales hépatiques. Perturbation de la circulation enterohépatique.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des contraceptifs oraux et augmenter le risque d'ictère cholostatique.	
Antifongiques	Griséofulvine	Stimulation possible du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs.	Utiliser une autre méthode.
Hypo-cholestérolémiants	Cholestyramine	Peut accélérer l'élimination et altérer l'efficacité.	
	Clofibrate	Diminution de taux sériques élevés de triglycérides et de cholestérol; ce qui réduit l'efficacité des contraceptifs oraux.	Utiliser une autre méthode.

Classe de composé	Médicament	Mécanisme proposé	Intervention suggérée
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Nelfinavir Ritonavir Inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Inhibiteurs de la protéase du VHC	Bocéprévir Télaprévir	Mécanisme non confirmé; pourrait être causé par un effet sur les transporteurs gastro-intestinaux qui entraînerait une diminution de l'ASC de l'éthinylestradiol.	La coadministration de télapravir ou de bocéprévir a entraîné une diminution de l'exposition à l'éthinylestradiol.Utiliser des méthodes additionnelles de contraception non hormonale en cas de coadministration.
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Névirapine	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser un autre médicament ou une autre méthode.
Sédatifs et hypnotiques	Benzodiazépines Barbituriques Hydrate de chloral Glutéthimide Méprobamate	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Pour un traitement à court terme, utiliser une méthode additionnelle ou un autre médicament. Pour un traitement à long terme, utiliser une autre méthode ou des contraceptifs oraux à dose plus élevée.
Autres médicaments	Phénylbutazone Antihistaminiques Analgésiques Antimigraineux Vitamine E Modafinil	On a signalé une réduction non confirmée de l'efficacité des contraceptifs oraux.	
	Bosentan	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Envisager de passer à une méthode de contraception non hormonale ou d'ajouter une méthode de barrière aux traitements contraceptifs oraux.
	Colésévélam	On a observé qu'un séquestrant des acides biliaires, utilisé en concomitance avec un contraceptif hormonal oral combiné, réduisait de manière significative l'ASC de l'éthinylestradiol.	Prendre le contraceptif 4 heures avant la prise du colésévélam.
	(fos)aprépitant	Induction des enzymes microsomales hépatiques.	Utiliser une autre méthode.

Antibiotiques : On a signalé des cas de grossesse lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux en même temps que des antibiotiques, mais des études cliniques sur la pharmacocinétique n'ont pas montré d'effets concordants exercés par les antibiotiques sur les concentrations plasmatiques des stéroïdes synthétiques.

TABLEAU 2 : Modification de l'action d'autres médicaments par les contraceptifs oraux

Classe de	Médicament	Modification de l'action du	Intervention suggérée

composé		médicament	
Alcool		Augmentation possible des taux d'éthanol et d'acétaldéhyde.	Utiliser avec prudence.
Alpha-2-adrénergiques	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	Utiliser avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Efficacité diminuée par les contraceptifs oraux qui augmentent les facteurs de coagulation. Chez certaines patientes, toutefois, l'effet peut être potentialisé.	Utiliser une autre méthode.
Anticonvulsivants	Tous	Une rétention hydro-sodée peut augmenter les risques de crises convulsives.	Utiliser une autre méthode.
	Lamotrigine	Des taux de lamotrigine considérablement réduits (en raison de l'induction de la glucuronidation de la lamotrigine) peuvent provoquer des accès de crises convulsives.	Modifier la dose du médicament au besoin.
Médicaments antidiabétiques	Hypoglycémiants oraux et insuline	Les contraceptifs oraux peuvent altérer la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser des œstroprogestatifs à faible dose ou une autre méthode. Surveiller la glycémie.
Hypotenseurs	Guanéthidine et méthyldopa	Les œstrogènes sont responsables d'une rétention sodique; les progestatifs n'ont aucun effet.	Utiliser des contraceptifs oraux à faible dose d'œstrogène ou utiliser une autre méthode.
	Bêtabloquants	Augmentation de l'effet du médicament (ralentissement du métabolisme).	Modifier la dose du médicament au besoin. Surveiller l'état cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Accélération du métabolisme et de la clairance rénale.	II sera peut-être nécessaire d'augmenter la dose du médicament.
	Antipyrine	Altération du métabolisme.	Diminuer la dose du médicament.
	AAS	L'AAS peut avoir moins d'effet chez les utilisatrices à court terme de contraceptifs oraux.	Chez les patientes recevant un traitement à long terme par l'AAS, une augmentation de la dose peut s'avérer nécessaire.
	Acide salicylique	Réduction possible des taux plasmatiques (en raison de l'induction de la glucuronidation).	Utiliser avec prudence.
Acide aminocaproïque		Théoriquement, un état d'hypercoagulabilité peut se produire parce que les contraceptifs oraux augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter d'utiliser ces deux médicaments en même temps.
Bêtamimétiques	Isoprotérénol	Les œstrogènes réduisent la réponse à ces médicaments.	Modifier la dose du médicament au besoin. La cessation des contraceptifs oraux peut mener à une activité excessive du médicament.

Classe de composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Intervention suggérée
Caféine		Accroissement des effets de la caféine par suite d'une altération du métabolisme hépatique de la caféine.	Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes	Prednisone Prednisolone	Augmentation importante des taux sériques.	II faudra peut-être diminuer la dose.
Cyclosporine		Il peut y avoir augmentation de la concentration de cyclosporine et hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. Il pourra être nécessaire de diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		On a signalé que les contraceptifs oraux altéraient le métabolisme des folates.	Il faudra peut-être augmenter l'apport alimentaire ou prendre un supplément.
Mépéridine		Possibilité d'une augmentation de l'effet analgésique et d'une dépression du SNC par suite d'un ralentissement du métabolisme de la mépéridine.	Utiliser cette combinaison avec prudence.
Morphine		Diminution des taux de morphine (en raison de l'induction de la glucuronidation).	Utiliser avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines, la réserpine et les médicaments semblables	Les œstrogènes potentialisent l'effet hyperprolactinémique de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou utiliser des contraceptifs oraux à plus faible dose. Si une galactorrhée ou une hyperprolactinémie se présente, utiliser une autre méthode.
Inhibiteurs de la pompe à protons	Oméprazole	Augmentation possible des taux plasmatiques d'oméprazole (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Effet accru (accélération du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
	Témazépam	Diminution du taux plasmatique de témazépam (due à l'induction de la glucuronidation)	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Diminution de l'oxydation pouvant entraîner une toxicité.	Utiliser avec prudence. Surveiller les taux de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (d'autres éventuellement)	Accroissement des effets secondaires, p. ex. dépression.	Utiliser avec prudence.
Vitamine B_{12}		On a signalé que les contraceptifs oraux réduisent le taux de vitamine B_{12} dans le sérum.	II pourra être nécessaire d'augmenter l'apport alimentaire ou de prendre un supplément.
Autre	Sélégiline	Augmentation possible des taux plasmatiques de sélégiline (en raison de l'inhibition du CYP).	Éviter l'emploi concomitant de ce médicament.
	Tizanidine	Augmentation possible des taux plasmatiques de tizanidine (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence.
	Voriconazole	Augmentation possible des taux plasmatiques de voriconazole (en raison de l'inhibition du CYP).	Utiliser avec prudence.

On a étudié la coadministration de plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. ritonavir) et de plusieurs inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. névirapine) avec des contraceptifs hormonaux oraux combinés. Or des changements importants (augmentations et diminutions) de l'ASC moyenne de l'œstrogène et du progestatif, ainsi qu'un risque de modification du métabolisme hépatique, ont été notés dans certains cas. L'efficacité et l'innocuité des contraceptifs oraux peuvent être compromises. Les professionnels de la santé devraient consulter la monographie de chacun des inhibiteurs de la protéase du VIH pour de plus amples renseignements sur les interactions médicamenteuses de ces produits.

Augmentation des taux hormonaux plasmatiques liée à la coadministration d'autres médicaments : Certains médicaments et le jus de pamplemousse peuvent faire augmenter les taux plasmatiques d'éthinylestradiol s'ils sont administrés en concomitance. Parmi ceux-ci, on compte :

- l'acétaminophène
- l'acide ascorbique
- les inhibiteurs du CYP3A4 (dont l'itraconazole, le kétoconazole, le voriconazole, le fluconazole et le jus de pamplemousse)
- certains inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex., atazanavir et indinavir)
- les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (dont l'atorvastatine et la rosuvastatine)
- certains inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex., étravirine).

Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interaction avec la nourriture.

Interactions médicament-plante médicinale

Les produits de phytothérapie contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent avoir un effet inducteur sur les enzymes hépatiques (cytochrome P450) et sur la glycoprotéine P (transporteur), et de ce fait réduire l'efficacité des stéroïdes contraceptifs. Cela peut aussi avoir pour conséquence des saignements intermenstruels.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les résultats des épreuves de laboratoire doivent être interprétés en tenant compte du fait que la personne prend des contraceptifs oraux. Les épreuves de laboratoire suivantes sont modifiées :

A. Fonction hépatique

Épreuve à la bromosulfophtaléine (BSP)	Augmentation modérée
AST (SGOT) et GGT	Augmentation minime
Phosphatase alcaline	Augmentation variable
Bilirubine sérique	Augmentation, particulièrement en présence d'états favorisant ou associés à l'hyperbilirubinémie

B. Coagulation

Facteurs II, VII, IX, X, XII et XIII	Augmentation
Facteur VIII	Légère augmentation
Agrégation et adhérence des plaquettes	Légère augmentation en présence des agents agrégants courants
Fibrinogène	Augmentation

Plasminogène	Légère augmentation
Antithrombine III	Légère diminution
Temps de Quick	Augmentation
C. Fonction thyroïdienne	
Iode protéique (PBI)	Augmentation
Thyroxine sérique totale (T_4)	Augmentation
Thyrotropine (TSH)	Aucun changement
Fixation de la T_3 sur résine	Diminution
Concentration de T_4 libre	Aucun changement
D. Exploration fonctionnelle cortico-surrénalienne	
Cortisol plasmatique	Augmentation
E. Divers	
Folate sérique	Diminution occasionnelle
Hyperglycémie provoquée	Diminution possible
Réponse insulinémique au glucose	Augmentation légère à modérée
Réponse du peptide C	Augmentation légère à modérée

Lipoprotéines
De petites modifications peuvent survenir au niveau des fractions lipoprotéiniques du cholestérol, dont la portée clinique n'a pas été démontrée.

Gonadotrophines
L'utilisation de contraceptifs oraux inhibe les taux de LH et de FSH. Attendre au moins deux semaines après l'arrêt des contraceptifs pour les mesurer.

AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES CONTRACEPTIFS ORAUX

Outre la contraception, on a signalé plusieurs avantages associés à l'utilisation des contraceptifs oraux.

1. Les contraceptifs oraux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires.

2. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité des affections bénignes du sein, ce qui réduit le nombre de biopsies du sein.

3. Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité de kystes ovariens fonctionnels.

4. Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.

5. L'utilisation des contraceptifs oraux peut réduire la sévérité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel et atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux hormones androgènes.

6. Les contraceptifs oraux réduisent l'incidence de la maladie inflammatoire pelvienne aiguë et ainsi le risque de grossesse ectopique.

7. Les contraceptifs oraux ont un potentiel d'effets bénéfiques sur l'endométriose.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

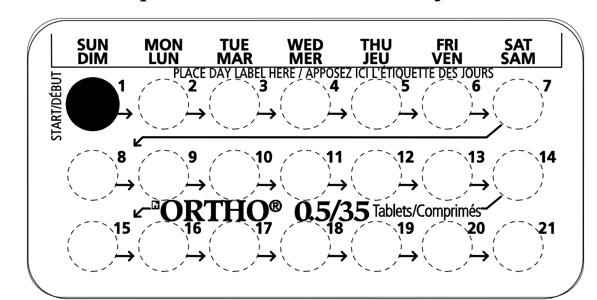
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX UTILISATRICES SUR LA FAÇON DE PRENDRE LES CONTRACEPTIFS ORAUX

1. **LISEZ CES INSTRUCTIONS**
   - avant de commencer à prendre la pilule;
   - chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

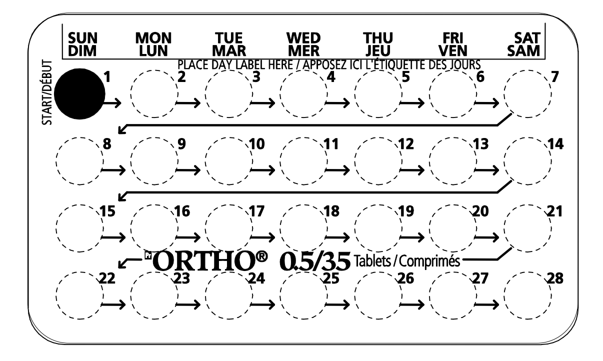
2. **REGARDEZ VOTRE DISTRIBUTEUR DE PILULES** pour voir s'il contient 21 ou 28 pilules :
   - **Distributeur de 21 pilules :** 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et aucune pilule à prendre pendant une semaine ou
   - **Distributeur de 28 pilules :** 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et sept pilules inactives (sans hormones), pour ne pas perdre l'habitude, à prendre chaque jour pendant une semaine.

   VÉRIFIEZ ÉGALEMENT la notice du distributeur pour les instructions indiquant 1) où commencer et 2) dans quel sens continuer.

Plaquette DISCRET de 21 jours



Plaquette DISCRET de 28 jours



3. Il pourrait être préférable d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) pendant les sept premiers jours du premier cycle d'utilisation de la pilule. Il s'agit là d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos pilules, le temps de vous y habituer.

4. **En cas de traitement médical quelconque, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.**

5. **DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES VAGINALES OU TACHETURES OU ONT LA NAUSÉE AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS.** Si vous vous sentez malade, n'arrêtez pas de prendre la pilule; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. Si la situation ne s'améliore pas, consultez votre médecin ou votre clinique.

6. **LE FAIT D'OMETTRE DE PRENDRE VOTRE PILULE PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES VAGINALES OU TACHETURES,** même si vous prenez plus tard les pilules manquantes. Vous pouvez également avoir la nausée les jours où vous prenez deux pilules pour rattraper les pilules omises.

7. **Sl VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES, À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE. VOUS COUREZ LE PLUS GRAND RISQUE DE DEVENIR ENCEINTE :**
   - lorsque vous commencez un distributeur en retard;
   - lorsque vous omettez de prendre des pilules au début ou à la toute fin du distributeur.

8. **ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR SOUS LA MAIN :**
   - **UNE MÉTHODE DE CONTRACEPTION AUXILIAIRE** (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous omettez de prendre vos pilules;
   - **UN AUTRE DISTRIBUTEUR PLEIN.**

9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU LA DIARRHÉE, OU SI VOUS PRENEZ CERTAINS MÉDICAMENTS,** notamment des antibiotiques, vos pilules pourraient ne pas être aussi efficaces qu'elles devraient l'être. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou votre clinique.

10. **SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE,** discutez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

11. **SI VOUS NE TROUVEZ PAS ICI LA RÉPONSE À VOS QUESTIONS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**

QUAND COMMENCER LE *PREMIER* DISTRIBUTEUR DE PILULES

LISEZ CES INSTRUCTIONS :

- avant de commencer à prendre la pilule;
- chaque fois que vous n’êtes pas sûre de savoir quoi faire.

Décidez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, du meilleur jour pour commencer votre premier distributeur de pilules. Ce dernier peut contenir 21 pilules (régime de 21 jours) ou 28 pilules (régime de 28 jours).

MODE D’EMPLOI DES DISTRIBUTEURS DE 21 ET DE 28 JOURS

1. **LE PREMIER JOUR DE VOTRE MENSTRUATION (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE.** Vous pouvez commencer à prendre les pilules n'importe quel jour de votre cycle, jusqu'au sixième. Établissez avec votre médecin le jour où vous commencerez à prendre la pilule. Vous commencerez toujours à prendre votre pilule ce jour-là de la semaine. Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre la pilule le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de votre menstruation. Si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules ce jour-là.

2. **SI VOUS UTILISEZ :**

   Un distributeur de 21 JOURS :

   Avec ce type de contraceptif, vous prenez la pilule pendant 21 jours et vous n’en prenez pas pendant sept jours. Vous ne devez pas passer plus de sept jours de suite sans prendre de pilule.

   Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 21 jours. **ENSUITE, NE PRENEZ PAS DE PILULE PENDANT SEPT JOURS.** Commencez un nouveau distributeur le huitième jour. Vous allez probablement être menstruée pendant les sept jours où vous ne prenez pas la pilule. (Cette menstruation peut être plus légère et de plus courte durée que vos menstruations habituelles.)

   Un distributeur de 28 JOURS :

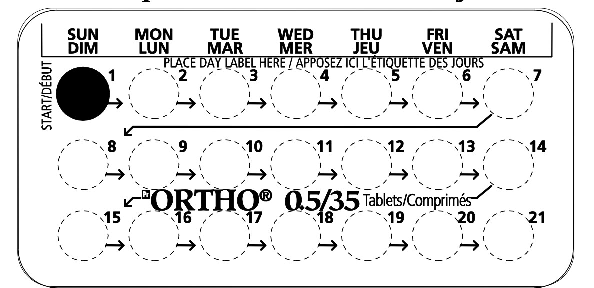
   Avec ce type de contraceptif, vous prenez 21 pilules qui contiennent des hormones et sept pilules qui n’en contiennent pas.

Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 28 jours. Commencez un nouveau distributeur le lendemain en **PRENANT SOIN DE NE PAS SAUTER DE JOURS.** Votre menstruation devrait survenir au cours des sept derniers jours d'utilisation de ce distributeur.

MODE D'EMPLOI DE LA PLAQUETTE DISCRET DE 21 JOURS ET DE 28 JOURS

SUIVEZ CE MODE D'EMPLOI ATTENTIVEMENT :

Plaquette DISCRET de 21 jours



1. **Début jour 1 :** Sur la plaquette DISCRET, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour 1 de votre cycle menstruel (le jour 1 est la première journée de votre menstruation). Par exemple, si la première journée de votre menstruation est le mardi, apposez l'étiquette qui commence par **MAR** à l'endroit prévu à cette fin.

   OU

   Début jour 5 : Sur la plaquette DISCRET, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour qui représente le cinquième jour suivant le début de votre menstruation. (Comptez 5 jours, y compris la première journée de votre menstruation.) Par exemple, si la première journée de votre menstruation est samedi, apposez l'étiquette de jours qui commence par **MER** à l'endroit prévu à cette fin.

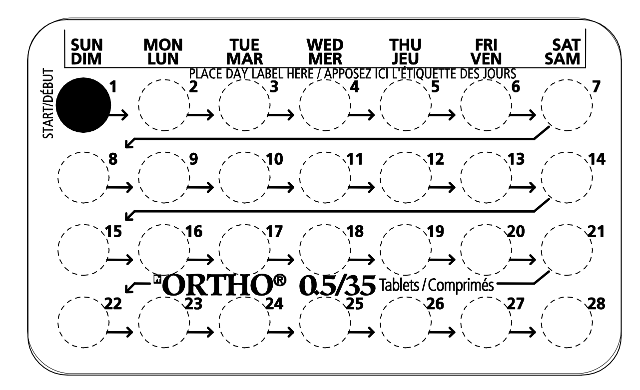
   OU

   Début le dimanche : Aucune étiquette de jours n'est nécessaire. La plaquette DISCRET est imprimée pour commencer un dimanche (le premier dimanche **qui suit** le début de votre menstruation; si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules **ce jour-là**).

2. Apposez l'étiquette de jours là où vous lisez « Apposez ici l'étiquette des jours ». Le fait d'avoir l'étiquette affichant les jours de la semaine apposée sur la plaquette DISCRET vous rappellera qu'il faut prendre votre pilule tous les jours.

3. Pour commencer à prendre les pilules, prenez celle qui se trouve dans le cercle rouge (là où vous lisez le mot **DÉBUT**). Cette pilule devrait correspondre à la journée de la semaine à laquelle vous prenez votre première pilule. Pour retirer la pilule, poussez-la à travers le fond de la plaquette DISCRET.

Plaquette DISCRET de 28 jours



4. Le jour suivant, prenez la prochaine pilule de la même rangée, toujours de gauche à droite (→). Chaque rangée commence le même jour de la semaine.

QUE FAIRE DURANT LE MOIS

1. **PRENEZ UNE PILULE À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE TOUS LES JOURS JUSQU'À CE QUE LE DISTRIBUTEUR SOIT VIDE.**
   - Essayez d'associer la prise de votre pilule à une activité régulière comme prendre un repas ou aller au lit.
   - Ne sautez pas de pilule même si vous avez des saignements entre les menstruations ou si vous avez la nausée.
   - Ne sautez pas de pilule même si vous n'avez pas de rapports sexuels fréquents.

2. **LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UN DISTRIBUTEUR**
   - **21 PILULES**
     ATTENDEZ SEPT JOURS avant d'en commencer un autre. Vous aurez votre menstruation durant cette semaine-là.
   - **28 PILULES**
     Commencez le nouveau distributeur **LE JOUR SUIVANT.** Prenez une pilule tous les jours. Ne sautez pas de journée entre les deux distributeurs.

QUE FAIRE SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES

Le texte suivant vous indique ce que vous devez faire s'il vous arrive d'oublier une ou plusieurs de vos pilules anticonceptionnelles. Faites correspondre le nombre de pilules omises et le moment où vous commencez à prendre la pilule selon le type de distributeur de pilules que vous avez.

<table>
<tr><th>DÉBUT UN DIMANCHE
OMISSION D'UNE PILULE</th><th>DÉBUT UN AUTRE JOUR
OMISSION D'UNE PILULE</th></tr>
<tr><td>Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l’heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.</td><td>Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l’heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.</td></tr>
<tr><td>OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE</td><td>OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE</td></tr>
<tr><td>Deux premières semaines

1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant.

2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu’à ce que vous ayez fini le distributeur.

3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l’omission.

Troisième semaine

1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu’au dimanche.

2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.

3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission.

4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.

SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</td><td>Deux premières semaines

1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant.

2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur.

3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission.

Troisième semaine

1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour.

2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission.

3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là.

SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.</td></tr>
</table>

OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS	OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS
N'importe quand au cours du cycle 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. **SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**	**N'importe quand au cours du cycle** 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels moins de sept jours après l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. **SI VOUS N'ÊTES PAS MENSTRUÉE DEUX MOIS DE SUITE, COMMUNIQUEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**

NOTE : DISTRIBUTEUR DE 28 JOURS - S'il vous arrive d'oublier l'une des sept pilules inactives (sans hormones, servant simplement à vous faire garder l'habitude de prendre vos pilules) au cours de la quatrième semaine, vous n'avez qu'à jeter de manière sécuritaire la pilule omise. Puis, continuez à prendre une pilule chaque jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide. Vous n'avez pas besoin de recourir à une méthode de contraception auxiliaire.

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une méthode de contraception auxiliaire (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre vos pilules;
- un autre distributeur plein.

SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUlTE, DISCUTEZ AVEC VOTRE MÉDECIN, OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

Recommandations spéciales concernant l'administration

Utilisation après une naissance

La prise du contraceptif ORTHO® 0.5/35 par les femmes qui choisissent de ne pas allaiter, peut être débutée quatre semaines après l'accouchement. Lorsque les comprimés sont administrés pendant la période de post-partum, l'augmentation du risque de maladie thromboembolique associé à cette période doit être prise en considération. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Hématologique**). La possibilité d'une ovulation et d'une conception avant l'instauration du traitement doit également être considérée.

Utilisation après un avortement ou une fausse couche

Après un avortement ou une fausse couche survenant avant 20 semaines de gestation, la prise d'ORTHO® 0.5/35 peut débuter immédiatement. Une méthode supplémentaire de contraception n'est pas nécessaire. À titre d'information, l'ovulation peut survenir dans les 10 jours qui suivent un avortement ou une fausse couche.

Après un avortement ou une fausse couche survenant à 20 semaines ou plus de gestation, ORTHO® 0.5/35 peut être instauré au jour 21 après l'avortement ou au premier jour des premières menstruations spontanées, selon ce qui vient d'abord. Nous ne connaissons pas l'incidence d'une ovulation au jour 21 après l'avortement (à 20 semaines de gestation). Une méthode de contraception non hormonale doit être utilisée concomitamment au cours des 7 premiers jours du cycle.

SURDOSAGE

En cas de surdosage ou d'ingestion accidentelle par un enfant, le médecin doit surveiller le patient de près, quoiqu'en général aucun traitement ne soit nécessaire[20]. Au besoin, pratiquer un lavage gastrique. Un surdosage peut entraîner des nausées accompagnées de vomissements et un saignement de retrait peut survenir chez les femmes. Il n'y a pas d'antidote et le traitement doit être symptomatique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le principal mécanisme d'action des comprimés ORTHO® 0,5/35 est l'inhibition de l'ovulation. De plus, d'autres effets du traitement (p. ex. une modification de l'endomètre et l'épaississement de la glaire cervicale) semblent entraver l'implantation de l'œuf et la conception.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C. Laisser le contenu dans son emballage protecteur jusqu'à son utilisation.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Formes posologiques

Les comprimés ORTHO® 0.5/35 sont présentés dans :

un distributeur de comprimés en plaquette DISCRET de 21 jours qui contient :

- 21 comprimés BLANCS contenant 0,5 mg de noréthindrone et 0,035 mg d'éthinylestradiol.

un distributeur de comprimés en plaquette DISCRET de 28 jours qui contient :

- 21 comprimés BLANCS contenant 0,5 mg de noréthindrone et 0,035 mg d'éthinylestradiol
- 7 comprimés VERTS contenant des ingrédients inertes.

Composition

Chaque comprimé ORTHO® 0.5/35 (blanc, insécable, portant l'inscription « C535 » gravée de chaque côté) contient 0,5 mg de noréthindrone et 0,035 mg d'éthinylestradiol.

Chaque comprimé blanc contient, en tant qu'ingrédients non médicamenteux, du lactose, du stéarate de magnésium et de l'amidon.

Dans le régime de 28 jours, les comprimés verts, portant l'inscription « C-C » gravée de chaque côté, contiennent des ingrédients inertes, à savoir de la laque d'aluminium au D&C jaune n° 10, de la laque d'aluminium au FD&C bleu n° 2, du lactose, du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline et de l'amidon.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Noréthindrone :

Nom chimique : 17-hydroxy-19-nor-17α-prégn-4-en-20-yn-3-one

Formule développée :

Poids moléculaire : 298,42 Formule moléculaire : $C_{20}H_{26}O_2$

Description :
La noréthindrone est une poudre cristalline blanche à blanc crème, inodore, dont le point de fusion se situe entre 202 et 208 °C. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme et le dioxanne, peu soluble dans l'alcool, et légèrement soluble dans l'éther.

Éthinylestradiol :

Nom chimique : 19-nor-17α-prégna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol.

Formule développée :

Poids moléculaire : 296,41 Formule moléculaire : $C_{20}H_{24}O_2$

Description :

L'éthinylestradiol est une poudre cristalline, inodore, blanche à blanc crème dont le point de fusion se situe entre 183 et 184 °C. Il est insoluble dans l'eau et soluble dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, les huiles végétales et les solutions d'hydroxydes alcalins fixés.

ESSAIS CLINIQUES[21,31,37,38]

La littérature médicale fait état d'une vaste expérience clinique avec les préparations à base de noréthindrone seule ou combinée au mestranol, ainsi qu'avec celles contenant 0,05 mg d'éthinylestradiol associé à divers progestatifs autres que la noréthindrone[32-34]. Ces préparations se sont révélées extrêmement efficaces dans la régulation de la conception, les préparations combinées donnant de meilleurs résultats que les produits à base de progestatif seul.

ÉVALUATION CLINIQUE DES COMPRIMÉS ORTHO® 0.5/35

L'efficacité contraceptive et le profil des effets secondaires des comprimés ORTHO® 0.5/35 ont été évalués dans une étude ouverte, menée par un total de 33 investigateurs en provenance des États-Unis, du Canada, du Mexique et de Porto Rico. Cette étude récemment terminée portait sur 1 168 femmes ayant complété 16 345 cycles d'utilisation avec un taux de grossesse de 0,22 pour cent années-femmes.

Efficacité contraceptive

Dans cette étude, seulement trois grossesses non planifiées ont été rapportées par des femmes en cours de traitement. Dans les trois cas, les comprimés n'avaient pas été pris selon la posologie recommandée, et ces grossesses ont été attribuées à la non-observance du traitement.

(a) FORMULE DE PEARL[35]

Taux de grossesse = 0,22/100 années-femmes.

(b) ANALYSE D'APRÈS LA MÉTHODE DES TABLES DE FÉCONDITÉ[36]

Cycles d'utilisation	Nombre de participantes	Taux cumulatif de grossesse/ 100 femmes
6	783	0,12
12	538	0,27
18	367	0,54
24	263	0,54
30	151	0,54
36	102	0,54
42	65	0,54
48	24	0,54
53	2	0,54

(c) ANOMALIES MENSTRUELLES

Effets	Fréquence globale (cycles)		Fréquence globale (participantes)	
	Nombre de cycles	% des cycles	Nombre de participantes	% de l'effectif
(a) Tachetures intermenstruelles	992	6,1	426	36,5
(b) Saignements intermenstruels (SI)	841	5,1	400	34,2
(c) Aménorrhée	126	1	105	9

(d) EFFETS DIVERS

Effets	Fréquence globale (cycles)		Fréquence globale (participantes)	
	Nombre de cycles	% des cycles	Nombre de participantes	% de l'effectif
(a) Nausées	509	3,1	255	21,8
(b) Vomissements	66	0,4	47	4,0
(c) Autres effets gastro-intestinaux	3	0,02	3	0,3
(d) Total des troubles gastro-intestinaux	578	3,5	270	23,1
(e) Céphalées (y compris la migraine)	710	4,3	234	20,0

Bien qu'elle ait été un peu plus élevée pendant le premier cycle, la fréquence des troubles menstruels et gastro-intestinaux a diminué au cours des cycles thérapeutiques ultérieurs, tel qu'indiqué dans les tableaux qui suivent. Contrairement aux saignements intermenstruels et aux tachetures intermenstruelles, qui ont été plus nombreux au cours du premier cycle, la fréquence de l'aménorrhée ne présentait aucun profil définitif, si ce n'est que son incidence était uniforme dans tous les cycles thérapeutiques.

(e) TACHETURES INTERMENSTRUELLES

Cycles d'utilisation	Nombre de participantes / cycle	Nombre de cycles où l'effet est apparu	% des cycles
1	1 168	187	16
2	1 048	111	10,6
3	960	87	9,1
4	889	79	8,9
5	831	50	6
6	783	46	5,9

(f) SAIGNEMENTS INTERMENSTRUELS (SI)

Cycles d'utilisation	Nombre de participantes / cycle	Nombre de cycles où l'effet est apparu	% des cycles
1	1 168	153	13,1
2	1 048	98	9,4
3	960	66	6,9
4	889	74	8,3
5	831	62	7,5
6	783	44	5,6

(g) TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX (TGI)

Cycles d'utilisation	Nombre de participantes / cycle	Nombre de cycles où l'effet est apparu				**%** des cycles
		Nausées	Vomissement	Divers	Total TGI	
1	1 168	121	19		140	12
2	1 048	89	10		99	9,4
3	960	56	14		70	7,3
4	889	40	3		43	4,8
5	831	36	3		39	4,7
6	783	19	2	1	22	2,8

En ce qui concerne les céphalées survenues au cours du traitement, il est à noter que la majorité des femmes qui en souffraient étaient des Mexicaines suivies par deux investigateurs en particulier de cette étude multicentrique comptant plusieurs investigateurs.

Les données ci-après peuvent servir à démontrer que 73,1 % de toutes les utilisatrices ayant souffert de céphalée en cours de traitement étaient sous la surveillance des investigateurs 7 et 13, lesquels se chargeaient de 30,7 % seulement de l'effectif total des participantes. Bien qu'ils n'aient surveillé que 31,3 % de tous les cycles thérapeutiques achevés dans cette étude, ces investigateurs ont signalé 81,1 % de ceux au cours desquels les femmes ont présenté des céphalées. Une idée plus juste de la fréquence possible des céphalées se dégage de l'examen des chiffres apparaissant dans le tableau suivant, lorsqu'on ne tient pas compte des résultats obtenus par ces deux investigateurs.

	Tous les	Investigateur n° 7	Investigateur n° 13	Tous les

	investigateurs			investigateurs sauf les investigateurs n°s 7 et 13
Nombre de cycles achevés	16 345	569	2 546	11 230
Nombre de cycles avec céphalées	710	129	447	134
% des cycles	4,3	5	17,6	1,2
Nombre de participantes	1 168	161	198	809
Nombre de participantes avec céphalées	234	109	62	63
% de l'effectif de participantes	20	67,7	31,3	7,8

Trente participantes, qui représentent 56,6 % des femmes ayant abandonné le traitement en raison de céphalées, étaient des Mexicaines suivies par deux investigateurs, dont relevaient seulement 30,7 % de l'effectif total des participantes (voir la section précédente traitant des céphalées). Une idée plus juste de la fréquence véritable des céphalées se dégage lorsqu'on ne tient pas compte des résultats obtenus par ces deux investigateurs. Cela conduit à évaluer à 2 % le taux d'abandon lié aux céphalées.

En général, les effets indésirables survenus durant le traitement étaient rarement assez graves pour inciter les participantes à cesser d'utiliser le contraceptif.

Tous les autres incidents signalés pendant le traitement ont été bénins, peu fréquents ou jugés comme n'étant pas liés au traitement.

Tolérance

(a) INTERRUPTION DU TRAITEMENT

Une vue d'ensemble de la tolérance des femmes à l'égard des effets signalés au cours de l'administration des comprimés renfermant 0,5 mg de noréthindrone et 0,035 mg d'éthinylestradiol peut être obtenue en examinant le taux d'abandon de l'étude en raison des effets indésirables énumérés ci-dessus.

Effets		Fréquence de l'effet chez les participantes Nombre de participantes	 % de l'effectif	Taux d'abandon lié à cet effet Nombre de participantes	 % de l'effectif
(a)	Tachetures intermenstruelles	426	36,5	20	1,7
(b)	Saignements intermenstruels (SI)	400	34,2	66	5,7
(c)	Aménorrhée	105	9	29	2,5
(d)	Céphalées (y compris la migraine)	234	20	53	4,5
(e)	Total des troubles gastro-intestinaux (TGI)	270	23,1	41	3,4

(b) EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE ET ÉPREUVES DE LABORATOIRE

On a choisi au hasard, parmi deux groupes de participantes, des candidates à un examen ophtalmologique et, parmi deux autres groupes, des candidates à une série d'épreuves de laboratoire (numération globulaire, examen d'urine, SMA-12, iode lié aux protéines et dosage de la T_3). Rien de particulier n'est ressorti de ces examens.

(c) BIOPSIE DE L'ENDOMÈTRE

Une étude clinique discrète portant sur des biopsies de l'endomètre a été effectuée au Mexique par un seul investigateur. La préparation des comprimés administrés aux femmes participant à cette étude renfermait 1 mg de noréthindrone et 0,035 mg d'éthinylestradiol. Les comprimés ORTHO® 0.5/35 renferment 0,5 mg de noréthindrone en association avec 0,035 mg d'éthinylestradiol.

Les biopsies de l'endomètre ont été exécutées avant le traitement, puis de nouveau au bout de six mois de prise du médicament. Les prélèvements réalisés sur les 23 femmes qui ont achevé l'étude n'ont révélé aucune modification pathologique significative. Cinq femmes ont présenté des saignements intermenstruels et sept autres des tachetures pendant le traitement.

Les autres données cliniques étaient sans particularité. Deux femmes se sont retirées de l'étude, l'une pour des raisons non médicales, et l'autre à la suite de saignements intermenstruels. L'étude a conclu que l'administration du comprimé en question ne causait aucune modification pathologique de l'endomètre.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La noréthindrone (NÉT) et l'éthinylestradiol (ÉE) ont tous deux été soumis à des recherches biologiques approfondies au cours des deux dernières décennies[21-27]. En utilisant la méthode de Clauberg sur le lapin femelle, on a estimé de différentes façons que la noréthindrone possède par voie orale une activité progestative au moins dix fois supérieure à celle de la progestérone injectable[27]. Seules une légère activité œstrogénique et une certaine activité androgénique (9 % de celle de la méthyltestostérone) se sont manifestées. Il a été démontré que l'éthinylestradiol est légèrement plus actif que le 17β-œstradiol au moyen de l'épreuve de kératinisation vaginale chez le rat[25].

On a fait ingérer quotidiennement pendant 22 jours à des rats femelles un mélange de noréthindrone et d'éthinylestradiol dans un rapport de 1 à 0,035, à raison de 0,15 mg/kg. L'activité de cette association s'est manifestée par la diminution des portées alors que les femelles cohabitaient pendant 15 jours avec des mâles féconds. Ces femelles sont redevenues fécondes après la période thérapeutique.

Cette association se caractérise par un profil endocrinien présentant des propriétés œstrogéniques, progestatives et antigonadotrophiques. Chez la rate, un effet utérotrophique est nettement mis en évidence à une dose totale de 0,1 à 0,4 µg administrée par voie orale. Chez le lapin, on note un indice McPhail de 2,6 à une dose totale *per os* égale à 0,8 mg de cette association œstro-progestative. À une dose totale de 450 µg (d'après la teneur en ÉE), l'hypertrophie ovarienne compensatrice est complètement inhibée chez le rat femelle après castration unilatérale.

TOXICOLOGIE

Des travaux toxicologiques ont évalué l'action de la noréthindrone seule, et associée au mestranol, chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe[21,28-30]. L'éthinylestradiol a également fait l'objet d'évaluations, seul et en association avec des progestatifs stéroïdiens de synthèse chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe[21,28-30]. Les lésions macro- et microscopiques liées à l'administration de ces composés se sont avérées minimes et elles correspondent aux modifications pathologiques typiques survenant ordinairement lors de l'administration de progestatif et d'œstrogène.

Études de toxicité aiguë

La toxicité aiguë, par voie orale, de la noréthindrone associée à l'éthinylestradiol (1 / 0,035) a été déterminée chez des rats à capuchon de la lignée Long-Evans et chez des souris Swiss Webster des deux sexes. Une dose de 4 g/kg de cette association, administrée par voie orale, n'a provoqué aucune mortalité chez l'une ou l'autre de ces espèces. Les animaux ont été surveillés pendant 28 jours après le traitement.

De plus, la toxicité aiguë de l'éthinylestradiol seul administré par voie orale a été étudiée chez des souris Swiss Webster mâles et femelles, des rats Long-Evans mâles et femelles, ainsi que chez des beagles femelles.

Souris :
Dans le cadre de l'étude de la toxicité aiguë par voie orale, on a recherché la DL_{50} de l'éthinylestradiol chez des souris des deux sexes. L'ÉE, mis en suspension dans de la carboxyméthylcellulose à 0,25 % et à une concentration de 166,67 mg/mL, a fait l'objet d'une étude destinée à déterminer un intervalle posologique, à des doses de 5, 4, 3, 2 et 1 g/kg administrées par voie orale à un mâle et à une femelle (administration faite pour chaque niveau de dose). L'ÉE, mis en suspension dans la carboxyméthylcellulose à 0,25 % à une concentration de 166,67 mg/mL, a été administré à des doses orales différentes, à savoir 5, 4, 3, 2 et 1 g/kg à un mâle et à une femelle. Le volume de la dose s'élevait à 0,03 mL/g de poids corporel. La surveillance de ces souris pendant deux jours n'a permis de constater aucune mortalité ni aucun signe manifeste de toxicité. La concentration posologique la plus élevée, soit 5 g/kg, a été ensuite administrée par voie orale, sous la forme de la suspension d'ÉE de 166,67 mg/mL, à dix souris mâles et à dix souris femelles. Les animaux ont été en observation immédiatement après le traitement, puis une et quatre heures après, et enfin quotidiennement pendant 14 jours. Une période initiale de dépression, d'une durée approximative de deux heures, a été observée chez les mâles; toutefois, aucun autre signe manifeste de toxicité ni de mortalité n'a été remarqué chez les souris mâles et femelles pendant les 14 jours de surveillance.

Les autopsies effectuées à la fin de l'étude n'ont révélé aucune altération pathologique importante, à l'exception d'une légère augmentation du volume utérin chez les femelles.

En vertu des conditions de cette étude, on a conclu que la DL_{50} de l'ÉE administré par voie orale chez les souris adultes HaM/1CR CD-1 des deux sexes était supérieure à 5 g/kg.

Rats :
Dans le cadre de l'étude de la toxicité aiguë par voie orale, on a recherché la DL_{50} de l'éthinylestradiol chez des rats mâles et femelles de la lignée Long-Evans. Chaque animal a reçu par gavage de l'éthinylestradiol en suspension dans de la carboxyméthylcellulose sodique à 0,25 %. Des doses de 3,2; 4 et 5 g/kg ont été administrées. Chaque dose a été administrée une fois à dix rats mâles et à dix rats femelles. Les animaux ont été en observation immédiatement après le traitement, puis une et quatre heures après, et enfin quotidiennement pendant 14 jours. Tous ont été soumis à un examen macroscopique soit à leur mort durant l'étude, soit après avoir été sacrifiés à l'issue du délai d'observation de 14 jours.

Les signes de toxicité observés ont été la dépression, l'ataxie et l'exophtalmie, leur gravité et leur fréquence étant liées à l'augmentation des concentrations posologiques. Parmi les mâles, 10 % des décès sont survenus à 3,2 g/kg, aucun n'a eu lieu à 4 g/kg, et une mortalité de 50 % a été observée à la concentration posologique de 5 g/kg. Chez les femelles, la dose de 3,2 g/kg s'est accompagnée d'une mortalité de 50 %; à la dose de 4 g/kg, la mortalité était de 70 %, et à la dose de 5 g/kg, elle était de 90 %.

Aucune modification macroscopique d'origine médicamenteuse ni posologique n'a été constatée à l'autopsie.

En vertu des conditions de cette étude, la DL_{50} de l'éthinylestradiol administré par voie orale chez de jeunes rats adultes de la lignée Long-Evans s'élevait à 5,3 g/kg pour les mâles et à 3,2 g/kg pour les femelles.

Chiens :
Une étude sur la toxicité aiguë de l'éthinylestradiol seul, administré par voie orale, a été menée chez des beagles femelles afin de déterminer la dose maximale tolérée par voie orale.

Les animaux ont reçu par gavage de l'éthinylestradiol en suspension dans de la carboxyméthylcellulose à 0,25 %. Pour chaque concentration posologique, deux chiennes ont reçu 1; 2,5 ou 5 g/kg du produit, et trois animaux n'ont reçu que l'excipient. Les doses avaient été divisées en deux ou trois prises administrées à deux ou trois heures d'intervalle. Les animaux ont été sous surveillance immédiatement après l'administration, et durant les 14 jours suivants. Le poids corporel des animaux a été noté avant le traitement et à la fin de la période d'observation. Une autopsie des chiens a été effectuée à la fin de l'étude.

Aucun décès n'a été signalé durant les 14 jours d'observation chez les animaux ayant reçu une dose d'éthinylestradiol par voie orale.

En vertu des conditions de cette étude, l'administration d'éthinylestradiol par voie orale à des beagles femelles à raison de 1; 2,5 ou 5 g/kg n'a causé aucun effet indésirable significatif. La dose maximale tolérée d'éthinylestradiol par voie orale dans la carboxyméthylcellulose s'élevait à plus de 5 g/kg chez les beagles femelles.

Études de toxicité chronique
Des études portant sur la toxicité chronique de la noréthindrone et de l'éthinylestradiol en association ont été menées chez des souris et des rats des deux sexes.

Souris :
De jeunes souris adultes CFW (45 mâles et 45 femelles par groupe de dose) ont reçu pendant 80 semaines une association composée de NÉT et d'ÉE (20/1) à raison de 0,1 + 0,005; 0,6 + 0,03 et 2 + 0,1 mg/kg/jour. Le médicament a été mélangé à la nourriture, les concentrations étant ajustées durant toute l'épreuve selon les modifications du poids des animaux et leur consommation d'aliments.

Des modifications de l'état général, de l'apparence et du comportement ont été plus souvent remarquées chez les animaux des groupes recevant les doses moyenne et élevée. Bien que les changements observés sur le plan de la consommation alimentaire n'aient eu aucun lien avec la posologie, les animaux traités ont subi une perte de poids liée à la dose par rapport aux animaux du groupe témoin.

Quatre-vingt-neuf animaux ont succombé au traitement (28 femelles et 61 mâles). Chez les femelles, le nombre de décès était également réparti dans les différents groupes de l'étude, tandis que chez les mâles, le plus haut taux de mortalité provenait du groupe ayant reçu la dose élevée et du groupe témoin.

Lors de l'autopsie, l'analyse pondérale de l'utérus et des testicules a révélé une diminution du poids de ces organes dans tous les groupes traités. Le poids des ovaires et des surrénales chez les femelles, ainsi que celui de la prostate chez les mâles, étaient inférieurs dans les groupes ayant reçu les doses

intermédiaire et élevée. Chez les mâles traités, on a remarqué une augmentation pondérale de l'hypophyse et des surrénales.

L'examen histopathologique des tissus traités a montré des lésions non néoplasiques et néoplasiques spontanées. Aucune lésion non néoplasique n'a pu être reliée à l'association médicamenteuse, sauf pour ce qui est de certaines modifications observées dans les gonades et les organes sexuels secondaires. La distribution des lésions néoplasiques montrait une similarité avec celle signalée par le Comité britannique[29]. Les mâles et les femelles du groupe traité avec la plus forte dose présentaient un carcinome vésical de cellules transitionnelles.

D'après les résultats de l'étude, la « dose à effet nul » chez les souris traitées pendant 80 semaines est supérieure à 0,1 mg de NÉT + 0,005 mg d'ÉE/kg/jour, mais inférieure à 0,6 mg de NÉT + 0,03 mg d'ÉE/kg/jour.

Rats :
De jeunes rats adultes à capuchon Blue Spruce Farms, de la lignée Long-Evans (45 femelles et 45 mâles par groupe de dose) ont reçu pendant 116 semaines une association composée de NÉT et d'ÉE (20/1) à raison de 0,1 + 0,005; 0,6 + 0,03 et 2 + 0,1 mg/kg/jour. L'administration du médicament se faisait par ajout à la nourriture, les concentrations étant ajustées pendant toute la durée de l'épreuve selon les modifications pondérales et la consommation alimentaire.

Les observations cliniques macroscopiques n'ont montré aucune altération inhabituelle, et la diminution prévue de la consommation alimentaire ainsi qu'un ralentissement de la croissance, proportionnels à la dose, se sont manifestés.

Cent cinquante-trois animaux (63 femelles et 90 mâles) ont succombé au traitement. Chez les femelles le plus haut taux de mortalité a été observé dans le groupe ayant reçu la dose forte et dans le groupe témoin. Le taux de mortalité le plus élevé chez les mâles a été constaté dans le groupe témoin et dans les groupes ayant reçu les doses faible et forte.

À l'autopsie, l'analyse pondérale de divers organes a révélé une diminution du poids des ovaires chez les animaux des groupes ayant reçu les doses intermédiaire et élevée, une réduction du poids de l'encéphale et des reins chez ceux ayant reçu la dose élevée, et une élévation du poids de l'utérus chez les animaux des groupes ayant reçu les doses moyenne et élevée. Chez les mâles traités par des doses élevées, le poids des reins, des testicules et de la prostate avait diminué. Par contre, le poids du foie des mâles était plus élevé dans les groupes ayant reçu les doses intermédiaire et forte.

Aucune lésion histopathologique non néoplasique d'origine médicamenteuse n'a été constatée. Certaines lésions non néoplasiques pouvaient être considérées comme des changements imputables au vieillissement, tandis que les autres lésions spontanées de ce genre étaient également réparties parmi les groupes traités.

La présence de phéochromocytomes surrénaux et de carcinomes de cellules transitionnelles du bassinet du rein a été plus souvent observée chez les mâles du groupe témoin que chez les animaux des groupes traités. Les rats femelles soumis à l'action médicamenteuse présentaient une incidence de tumeurs hypophysaires malignes plus faible que ceux du groupe témoin. L'incidence d'adénocarcinomes mammaires était comparable chez les animaux du groupe témoin et chez ceux

des autres groupes. Une incidence élevée d'hépatomes a été constatée aussi bien chez les mâles que chez les femelles traités, ce qui indique une réaction liée à la dose.

La « dose à effet nul » chez les rats traités pendant 116 semaines par l'association NÉT/ ÉE (20/1) est inférieure à 0,6 mg de NÉT + 0,03 mg d'ÉE/kg/jour. Le schéma d'incidence des tumeurs pour cette espèce ne s'écarte pas non plus de celui qui a déjà été signalé dans la littérature pour des associations similaires d'hormones[28].

Études de toxicité ayant cours la vie durant
Des recherches menées tout au long de la vie des animaux et portant sur l'administration par voie orale de noréthindrone et d'éthinylestradiol en association à des beagles et à des rhésus femelles se poursuivent actuellement[21].

Chiens :
Une association de noréthindrone et d'éthinylestradiol (20 parties de noréthindrone pour 1 partie d'éthinylestradiol) a été administrée par voie orale pendant 69 mois à 16 beagles femelles adultes à une posologie correspondant à 25 fois celle utilisée chez la femme (0,525 mg/kg/jour du produit en association). Le traitement a été de nature cyclique, soit trois semaines d'administration du composé suivies d'une semaine de retrait.

Seize autres femelles formaient un groupe témoin ne recevant qu'un excipient (méthocel à 0,5 %).

L'apparence générale et le comportement des animaux se sont révélés normaux, la plupart d'entre eux augmentant ou maintenant leur poids durant l'étude. Depuis le début de celle-ci, une alopécie s'est manifestée chez certains animaux du groupe témoin et chez toutes les femelles traitées. Un écoulement vaginal rouge a été sporadiquement observé tant chez les témoins que chez les animaux traités.

Après soixante-neuf mois d'étude, on a noté l'apparition de nodules mammaires chez un animal du groupe témoin et quatre femelles traitées.

Des examens ophtalmologiques ont révélé des modifications oculaires chez six femelles du groupe témoin et deux animaux traités; ces modifications ne sont pas considérées comme étant reliées au composé.

Chez un petit nombre de femelles traitées et du groupe témoin, une élévation modérée à prononcée de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS) a été signalée. Les valeurs moyennes de ce paramètre ne variaient pas sensiblement entre les animaux du groupe traité et ceux du groupe témoin. On a relevé des diminutions significatives sur le plan statistique des valeurs moyennes de la numération des érythrocytes et de leur teneur en hémoglobine chez les animaux des groupes traités.

La moyenne des valeurs du fibrinogène était sensiblement plus élevée chez les animaux traités que chez les témoins. Ces valeurs étaient supérieures à la normale chez quelques animaux traités et du groupe témoin. Le nombre des plaquettes, le temps de prothrombine et le temps de céphaline étaient sensiblement supérieurs chez les femelles traitées par rapport aux animaux témoins, bien que tous les résultats soient restés dans des intervalles considérés comme normaux.

Il n'y a pas eu d'autres modifications des paramètres hématologiques ni biochimiques.

La population ayant survécu se compose de 12 témoins et de neufs femelles traitées.

L'étude sur sept années se poursuit.

Singes :
Une association de noréthindrone et d'éthinylestradiol (20 parties de noréthindrone pour 1 partie d'éthinylestradiol) a été administrée par voie orale durant 69 mois à 16 singes femelles adultes, à une concentration posologique correspondant à 50 fois la dose utilisée chez la femme (1,05 mg/kg/jour du produit en association). Le traitement a été de nature cyclique, soit trois semaines consécutives d'administration du composé suivies d'une semaine de retrait. Deux femelles ont été ajoutées à l'étude pour remplacer celles qui sont mortes durant l'étude ou ont été sacrifiées *in extremis.*

Un groupe témoin a été formé à l'aide de 16 femelles supplémentaires recevant seulement un excipient dans leur nourriture, selon le même schéma que celui des femelles traitées.

Le poids de la plupart des animaux s'est maintenu ou n'a varié que légèrement durant l'étude. Cependant, les animaux traités ont pris beaucoup moins de poids que ceux du groupe témoin par rapport à la moyenne des valeurs de départ.

Des pertes vaginales rouges se sont manifestées chez toutes les femelles traitées pendant la phase de repos thérapeutique périodique à partir du 66e cycle. Chez la plupart des témoins, ces écoulements se sont produits de façon sporadique aussi bien durant l'administration de l'excipient que pendant les périodes d'interruption au cours de chaque cycle. Une alopécie aussi fréquente chez les témoins que chez les animaux traités a été observée. Un écoulement mammaire blanc ou gris a été plus souvent noté chez les animaux traités que chez les témoins.

Aucune modification du comportement d'origine médicamenteuse n'a été signalée chez les animaux traités.

Les examens ophtalmologiques indirects n'ont fourni aucune constatation significative. Toutefois, l'utilisation d'un rétinographe en guise d'ophtalmoscope direct a révélé la présence de taches hypopigmentées dans la macula des témoins comme dans celle des animaux traités. On n'a pas trouvé de trouble d'acuité visuelle cliniquement observable chez ces animaux. Bien que l'origine de ces constatations cliniques doive encore être précisée, aucune différence notable dans l'interprétation des résultats n'a été rapportée pendant la période où l'on a eu recours à l'examen ophtalmologique direct.

Des fluctuations limites du nombre d'érythrocytes, de la teneur en hémoglobine, de l'hématocrite et de la numération leucocytaire ont été enregistrées chez les témoins comme chez les animaux du groupe traité. Une élévation significative sur le plan statistique de la vitesse de sédimentation des érythrocytes a été remarquée chez les animaux du groupe traité par rapport au groupe témoin.

Sauf pour la SGPT (transaminase glutamo-pyruvique), les données biologiques sont demeurées dans les limites normales. Bien que l'activité moyenne de la SGPT soit restée élevée dans le groupe traité et qu'elle ait été progressive du 48e au 63e mois, cette valeur a régressé au cours des deux périodes

suivantes. Une augmentation de la concentration d'iode lié aux protéines s'est manifestée à partir du 30e mois chez trois animaux témoins et neuf femelles traitées.

Les autres paramètres anatomo-cliniques n'ont rien présenté de particulier.

La population ayant survécu comprend neuf témoins et dix femelles traitées.

L'étude sur dix années se poursuit.

Des études menées tout au long de la vie des animaux et portant sur l'administration par voie orale de noréthindrone seule à des beagles et à des rhésus femelles ont été entreprises[21]. L'étude d'innocuité réalisée pendant sept ans sur des chiens femelles est terminée; celle de dix années sur des singes femelles continue.

Chiens :
La noréthindrone a été administrée par voie orale pendant 84 mois (soit sept ans) à des beagles femelles adultes à raison de 0,007; 0,07 et 0,175 mg/kg/jour (une, dix et 25 fois la dose administrée chez la femme); un groupe additionnel de chiennes servant de témoins a reçu de la gélose à 0,25 %. Chaque groupe se composait de 16 animaux.

On n'a remarqué aucun changement dans le comportement général, le poids corporel, les paramètres ophtalmologiques ni hématologiques.

Les variations anatomo-cliniques considérées comme étant d'origine médicamenteuse étaient l'augmentation du fibrinogène, de la SGPT et de la glycémie.

Les altérations histopathologiques correspondant aux effets pharmacologiques accentués des médicaments se manifestaient par des transformations kystiques dans l'utérus et la vésicule biliaire et par l'inhibition de l'ovulation. La présence de glandes d'aspect pseudo-endométrial dans le chorion du vagin était d'origine incertaine.

Cette étude de sept ans sur l'innocuité du médicament n'a révélé aucune modification indésirable significative imputable à l'usage prolongé de ce composé.

Singes :
La noréthindrone a été administrée par voie orale pendant 111 mois à des rhésus femelles adultes à raison de 0,007; 0,07 et 0,35 mg/kg/jour. Un groupe additionnel de guenons servant de témoins n'a reçu que l'excipient. Chaque groupe a été doté de 16 animaux.

Des observations quotidiennes de l'état de santé général n'ont révélé aucun effet manifeste relevant du traitement médicamenteux, ni aucun changement important du comportement. Les gains pondéraux se sont avérés comparables en moyenne chez les témoins et les animaux des groupes traités.

Un écoulement vaginal rouge a été plus souvent observé et durant une plus longue période chez les témoins et les animaux des groupes ayant reçu la dose faible que chez ceux des groupes ayant reçu les doses élevée et moyenne.

Un examen mensuel des glandes mammaires de toutes les guenons a révélé, au 107e mois, une structure palpable désignée comme étant un nodule dans la région mammaire chez une guenon du groupe ayant reçu la dose moyenne. Ce nodule mammaire demeure inchangé au 111e mois, et aucun autre nodule mammaire ni indice d'activité sécrétoire n'a été constaté.

Des hémogrammes comparables ont été signalés parmi les quatre groupes de l'étude, à l'exception des différences suivantes : le pourcentage moyen des leucocytes neutrophiles segmentés chez les animaux des groupes ayant reçu les doses moyenne et forte était de beaucoup inférieur à celui des animaux du groupe ayant reçu la dose faible ($p < 0,05$); la moyenne était également plus élevée chez les animaux du groupe ayant reçu la dose faible que chez ceux du groupe témoin ($p < 0,01$).

Le contraire a été observé pour le pourcentage moyen des lymphocytes, plus élevé chez les animaux des groupes ayant reçu les doses moyenne ($p < 0,05$) et élevée ($p < 0,01$) que chez ceux du groupe ayant reçu la dose faible; la moyenne était également moins élevée chez les animaux du groupe ayant reçu la dose faible que chez ceux du groupe témoin ($p < 0,01$). Le pourcentage moyen des basophiles était beaucoup plus élevé ($p < 0,05$) chez les animaux du groupe ayant reçu la dose moyenne que chez les témoins. Ces tendances se manifestaient également dans les valeurs différentielles absolues.

Aucune modification significative des paramètres de coagulation n'a été remarquée sauf pour ce qui suit. Le temps moyen de céphaline activée (TCA) chez les animaux du groupe ayant reçu la dose moyenne était inférieur à celui des animaux du groupe témoin ($p < 0,05$), et le taux moyen de fibrinogène chez les animaux du groupe ayant reçu la dose forte était plus élevé que celui des témoins ($p < 0,01$) ainsi que des animaux ayant reçu les doses faible et moyenne ($p < 0,05$). La différence entre les valeurs moyennes du TCA chez les animaux du groupe témoin et chez ceux du groupe ayant reçu la dose moyenne était aléatoire et, par conséquent, non considérée comme étant d'origine médicamenteuse. Cependant, les différences entre les valeurs moyennes du fibrinogène chez les animaux des groupes traités semblent être reliées à la dose.

Chez les animaux du groupe ayant reçu la dose forte, la valeur moyenne du total des protéines était significativement inférieure ($p < 0,05$) à celle des animaux du groupe ayant reçu la dose faible. Le taux moyen de fixation de la T_3 chez les animaux du groupe ayant reçu la dose élevée était significativement moins important que celui des animaux du groupe témoin ($p < 0,01$) et des groupes ayant reçu les doses faible et moyenne ($p < 0,05$). La valeur moyenne de la T_3 (RIA - dosage radio-immunologique) chez les animaux du groupe recevant la dose forte était significativement plus élevée ($p < 0,05$) que celle des animaux recevant la dose faible. La valeur moyenne de la T_4 était significativement plus élevée ($p < 0,05$) chez les animaux du groupe recevant la dose forte que chez ceux du groupe témoin.

Une guenon du groupe ayant reçu la dose faible présente toujours une hémoconcentration, comme l'indique le taux élevé de l’hématocrite, d'hémoglobine et d'hématies. La numération leucocytaire était normale mais on a remarqué une numération plus élevée des polynucléaires neutrophiles à laquelle correspondait une plus faible numération lymphocytaire, par rapport aux autres animaux de l'étude. La numération plaquettaire et la vitesse de sédimentation étaient normales, mais le temps de prothrombine et le temps de céphaline activée étaient prolongés. Il n'y avait pas assez de plasma pour analyser le fibrinogène. Le cholestérol, l'azote uréique sanguin (BUN) et le dosage radio-immunologique (RIA) de la T_3 étaient dans les limites supérieures de la plage normale tandis que la

SGPT était marginale. La phosphatase alcaline était élevée chez cet animal. L'examen ophtalmoscopique direct des yeux des animaux indiquait la présence de foyers d'hypopigmentation dans la région maculaire de la rétine chez certains sujets appartenant à tous les groupes de l'étude, même à celui des témoins. Dans les études effectuées à ce jour, la fréquence de ce phénomène a semblé être plus grande dans les groupes traités que dans le groupe témoin.

L'étude sur dix années se poursuit.

ÉTUDES DE LA REPRODUCTION

Une étude périnatale et postnatale a été menée sur des rats à capuchon femelles de la lignée Long-Evans en vue de déterminer les effets de la noréthindrone sur le développement fœtal tardif, le travail, la mise bas, la lactation ainsi que sur la croissance et les capacités reproductrices de la descendance. À forte dose (0,35 mg/kg), on a constaté un retard de croissance dans la génération F_2. À faible dose (0,07 mg/kg), il y avait un retard du développement squelettique chez les fœtus mort-nés qui ont été dégagés et colorés. Aucun autre effet significatif attribué au composé n'a été observé[(21)].

TÉRATOLOGIE

Une étude a été réalisée pour déterminer l'effet tératogène de la noréthindrone sur l'embryon et le fœtus en développement du rat à capuchon femelle (lignée Long-Evans). L'origine médicamenteuse possible de la résorption et de la malformation fœtales a été spécifiquement étudiée. À une concentration posologique de 0,7 mg/kg (qui correspond approximativement à 100 fois la dose administrée chez la femme), aucun effet notable n'a été observé chez le fœtus[(21)].

Une étude similaire a été effectuée sur des lapines New Zealand White. Comme pour les rats, aucun effet important sur le fœtus n'a été constaté à la dose de 0,7 mg/kg[(21)].

RÉFÉRENCES

1. Asherson RA, Cervera R, Font J. Multiorgan thrombotic disorders in systemic lupus erythematosus: a common link? Lupus 1992;1(4):199-203.
2. Kwaan HC, Soff GA. Management of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uremic syndrome. Semin Hematol 1997;34(2):81-9.
3. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure: different clinical syndromes or just different names? Curr Opin Nephrol Hypertens 1994;3(4):436-45.
4. Stewart CL, Tina LU. Hemolytic uremic syndrome. Pediatr Rev 1993;14(6):218-24.
5. Koenigs KP, McPhedran P, Spiro HM. Thrombosis in inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1987;9(6):627-31.
6. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sickle Cell Disease. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 243-6.
7. Adams HP, Biller J. Ischemic cerebrovascular disease. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. Neurology in clinical practice. Boston: Butterworth-Heinemann; 1996. p. 1014-9.
8. Carlone JP, Keen PD. Oral contraceptive use in women with chronic medical conditions. Nurse Pract 1989;14(9):9-10, 12-13, 16.
9. Gross U, Honcamp M, Daume E, Frank M, Dusterberg B, Doss MO. Hormonal oral contraceptives, urinary porphyrin excretion and porphyrias. Horm Metab Res 1995;27(8):379-83.
10. Petri M, Robinson C. Oral contraceptives and systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1997;40(5):797-803.
11. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Hemolytic uremic syndrome. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York:Parthenon Publishing Group; 2000. p. 211-8.
12. Galimberti D. Chorea induced by the use of oral contraceptives. Report of a case and review of the literature. Ital J Neurol Sci 1987;8(4):383-6.
13. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Sydenham's chorea. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 415-9.
14. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Herpes gestationis. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 367-70.
15. Morgan JK. Herpes gestationis influenced by an oral contraceptive. Br J Dermatol 1968;80(7):456-8.
16. Knijff SCM, Goorissen EM, Velthuis-te Wierik EJM, Korver T, Grimes DA. Otosclerosis. In: Summary of contraindications to oral contraceptives. New York: Parthenon Publishing Group; 2000. p. 387-91.
17. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1994;140(3):268-78.

18. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37(5):668-73.

19. Logan RF, Kay CR. Oral contraception, smoking and inflammatory bowel disease-findings in the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *Int J Epidemiol* 1989;18(1):105-107.

20. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray R, Hsu J-P, Vessey MP. General summary of findings; general conclusions; implications. In: The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: a prospective study of the side effects of oral contraceptives. Volume III: An interim report: a comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers of oral contraceptives. NIH Publication No. 81-564. Bethesda (MD): US Department of Health, Education, and Welfare, Center for Population Research; 1981. p. 211-38.

21. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of oral contraceptive use on reoperation following surgery for Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;37(9):1377-82.

22. Vessey M, Jewell D, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292(6528):1101-3.

23. EMEA. CPMP Public assessment report: combined oral contraceptives and venous thromboembolism. London: EMEA Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP); 2001 Sep 28. Report No.: EMEA/CPMP/2201/01/en Final.

24. Binkley KE, Davis A, 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(3):546-50.

25. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114(4):294-8.

26. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: a broad review for clinicians. *Arch Intern Med* 2001;161(20):2417-29.

27. Heikkila M, Haukkamaa M, Luukkainen T. Levonorgestrel in milk and plasma of breast-feeding women with a levonorgestrel-releasing IUD. *Contraception* 1982;25(1):41-9.

28. Nilsson S, Nygren KG, Johansson ED. Ethinyl estradiol in human milk and plasma after oral administration. *Contraception* 1978;17(2):131-9.

29. OMS. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Genève: Organisation mondiale de la santé, *Reproductive Health and Research*; 2009: 14-42.

30. Barditch-Crovo P, Trapnell CB, Ette E, Zacur HA, Coresh J, Rocco LE *et al*. The effects of rifampin and rifabutin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65(4):428-38.

31. Krauss GL, Brandt J, Campbell M, Plate C, Summerfield M. Antiepileptic medication and oral contraceptive interactions: a national survey of neurologists and obstetricians. *Neurology* 1996;46:1534-39.

32. Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs: clinical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1996;31(6):470-93.

33. Ouellet D, Hsu A, Qian J, Locke CS, Eason CJ, Cavanaugh JH *et al*. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(2):111-6.

34. Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, Hutman HW, McDonough M, Lamson M *et al*. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(5):471-7.

35. Drugs Directorate Guidelines. Directions for Use of Estrogen-Progestin Combination Oral Contraceptives. 1994.

36. Francis WG, Dalzeil D: Accidental Ingestion of Oral Contraceptives by Children. *Can Med Assoc J* 1965; 92:191.

37. Jones RC, Edgren RA: The Effects of Various Steroids on the Vaginal Histology in the Rat. *Fertil Steril* 1973; 24:284-291.

38. Edgren RA, Jones RC, Peterson DL: A Biological Classification of Progestational Agents. *Fertil Steril* 1967; 18:238-256.

39. Kincl FA, Birch AV, Dorfman RI: Pituitary Gonadotrophic Inhibitory Activity of Various Steroids in Ovariectomized Intact Female Rats in Parabiosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; 117:549-552.

40. Desaulles, SH Krahenbuhl C: Comparison of the Antifertility and Sex Hormonal Activities of Sex Hormones and Their Derivatives. *Acta Endocrinol* 1964; 47:444-456.

41. McGinty DA, Djerassi C: Some Chemical and Biological Properties of 19-nor-17Ethinyl testosterone. *Ann N Y Acad Sci* 1958;71:500-515.

42. Pincus G, Chang MC, Zarrow MX, Hafez ESE, Merrill A: Studies of the Biological Activity of Certain 19-nor Steroids in Female Animals. *Endocrinology* 1956; 59:695-707.

43. Schardein JL, Kaump DH, Woosley ET, Jellema MM: Long-term Toxicologic and Tumorigenesis Studies on an Oral Contraceptive Agent in Albino Rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1970; 16:10-23.

44. Committee on the Safety of Medicines: Carcinogenicity Tests of Oral Contraceptives. Her Majesty's Stationery Office, Londres, 1972.

45. Fairweather F.A: Toxicological Requirements of Oral Contraceptives. *J Reprod Fertil Suppl* 1968; 5:47-49.

46. Djerassi C: Steroid Contraceptives in the People's Republic of China. *N Engl J Med* 1973; 289:533-535.

47. Nelson J.H: Selecting the Optimum Oral Contraceptive. *J Reprod Med* 1973; 11:135-141.

48. Bingel AS, Benoit PS: Oral Contraceptives: Therapeutics Versus Adverse Reactions, with an Outlook for the Future I. *J Pharm Sci* 1973; 62:179-200.

49. Bingel AS, Benoit PS: Oral Contraceptives: Therapeutics Versus Adverse Reactions, with an Outlook for the Future II. *J Pharm Sci* 1973; 62:349-362.

50. Pearl R. Contraception and Fertility in 2000 Women. *Hum Biol* 1932; 4:363-407.

51. Potter RG. Application of Life Table Techniques to Measurement of Contraceptive Effectiveness. *Demography* 1966; 3:297-304.

52. McGuire JL, Bariso CD, Yuliano E, Hume R.J, Pasquale S.A. Effects of Low Dose Oral Contraceptives Containing Norethindrone and Ethinyl Estradiol on Serum Levels of Progesterone and Pituitary Gonadotropins. *Contraception* 1975; 11(3):329-338.

53. Pasquale SA, Yuliano E. Clinical Results with a New Low Dose Oral Contraceptive Utilizing Norethindrone/ Ethinyl Estradiol. *Contraception* 1975; 12(5):495-503.

54. Tyrer L. (1994). Fertility Control 2nd Ed. Pearl River NY: Parthenon Publishing. Oral Contraceptive practice. p. 97-113.

55. Guillebaud J. (1999). Contraception: Your Questions Answered. 3rd Edition. Edinburg, UK: Churchill Livingstone. p. 234-254.

56. Hatcher R, Stewart F, Trussell J, Kowal D, Guest F, Stewart GK, Cates W. (1998). Contraceptive Technology 17th Rev. Ed. New York NY: Ardent Media Inc. p. 413-424.

57. Bork K, Fischer B, DeWald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med* 2003;114:294-298.

58. Borawski M, Aymes A. Review of Urticaria and Angioedema Observed With Postmarketing use of Norethindrone/Ethinyl Estradiol Tablets. (ORTHO-NOVUM® 1-35) 24 January 2007.

59. Boston Collaborative Drug Surveillance Programme: Oral Contraceptives and Venous Thromboembolic Disease, Surgically Confirmed Gallbladder Disease, and Breast Tumors. *Lancet* 1973;1:1399-1404.

60. Bradley DD, Wingerd J, Petitti DB, Krauss RM, Ramcharan S: Serum High-Density-Lipoprotein Cholesterol in Women Using Oral Contraceptives, Estrogens and Progestins. *N Engl J Med* 1978; 299(1):17-20.

61. Chobanian *et al*. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42;1206-1252.

62. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women: Oral Contraception and Increased Risk of Cerebral Ischemia or Thrombosis. *N Engl J Med* 1973, 288(17):871-878.

63. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women: Oral Contraceptives and Stroke in Young Women. Associated Risk Factors. *JAMA* 1975;231(7):718-722.

64. Greene GR, Sartwell PE: Oral Contraceptive Use in Patients with Thromboembolism Following Surgery, Trauma, or Infection. *Am J Pub Health* 1972; 62(5):680-685.

65. Guillebaud J. Contraception: Your questions answered. 3rd ed. Edinburg, UK: Churchill Livingstone. 1999:97-110, 124-136, 157-171, 216-222, 226-231, 234-254**.**

66. Inman WHW, Vessey MP: Investigation of Deaths from Pulmonary, Coronary and Cerebral Thrombosis and Embolism in Women of Child-Bearing Age. *Brit Med J* 1968; 2:193-199.

67. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T: Cholesterol in the Prediction of Atherosclerotic Disease. New Perspectives Based on the Framingham Study. *Am Intern Med* 1979; 90:85-91.

68. McEvoy GK *et al*. (Eds.). AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, Inc. 2000.

69. Nora JJ, Nora AH: Birth Defects and Oral Contraceptives. *Lancet* 1973; 1:941-942.

70. Pasquale SA, Murphy RJ, Norwood PK, McBride LC: Results of a Study to Determine the Effects of Three Oral Contraceptives on Serum Lipoprotein Levels. *Fertil Steril* 1982; 38(5):559-563.

71. Royal College of General Practitioners: Oral Contraceptives and Health 1974; Pitman, Londres, 1-100.

72. Royal College of General Practitioners: Oral Contraception and Thromboembolic Disease. *J Coll Gen Pract* 1967; 13:267-279.

73. Sartwell PE, Masi AT, Arthes FG, Green GR, Smith HE: Thromboembolism and Oral Contraceptives: An Epidemiologic Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 1969; 90:365-380.

74. Spellacy WN, Wynn V. Progestogens and the Cardiovascular System: *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142B-2:717-816.

75. The Medical Letter: Oral Contraceptives and the Risk of Cardiovascular Disease, 1983; 25:69-70.

76. Vessey MP, Doll R: Investigation of Relation between Use of Oral Contraceptives and Thromboembolic Disease. A Further Report. *Brit Med J* 1969; 2:651-657.

77. Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp KW, Middeldorp S, Helmerhorst FM *et al*. Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1527-35.

78. Wahl P, Wladen C, Knopp R, Hoover J, Wallace R, Heiss G, Rifkind B: Effect of Estrogen/Progestin Potency on Lipid/Lipoprotein Cholesterol. *N Engl J Med* 1983; 308:862-867.

79. Wu O, Robertson L, Langhorne P, Twaddle S, Lowe GD *et al*. Oral contraceptives, hormone replacement therapy, thrombophilias and risk of venous thromboembolism: a systematic review. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. *Thromb Haemost* 2005;94:17-25.

80. Zhang H, Cui D, Wang B, Han YH, Balimane P, Yang Z, Sinz M, Rodrigues AD. Pharmacokinetic drug interactions involving 17α-ethinylestradiol. A new look to an old drug. *Clin Pharmacokinet* 2007;46(2):133.157.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrORTHO® 0.5/35

Comprimés de noréthindrone et d'éthinylestradiol, USP

Le présent dépliant s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'**ORTHO® 0.5/35**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
- prévention de la grossesse

Les effets de ce médicament :
ORTHO® 0.5/35 est une pilule anticonceptionnelle (contraceptif oral) qui contient deux hormones sexuelles femelles (noréthindrone et éthinylestradiol). On a démontré qu'il est très efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est pris selon les indications du médecin. La grossesse comporte toujours plus de risques que le fait de prendre des contraceptifs oraux, sauf chez les fumeuses âgées de plus de 35 ans.

Les contraceptifs oraux agissent de deux façons :

1. Ils inhibent la libération mensuelle d'un ovule par les ovaires.
2. Ils modifient le mucus produit par le col de l'utérus, ce qui a pour effet de ralentir la progression des spermatozoïdes à travers ce mucus et dans l'utérus.

Efficacité des contraceptifs oraux :
Les contraceptifs oraux combinés ont un taux d'efficacité de plus de 99 pour cent pour la prévention de la grossesse lorsque :
- la pilule est prise **DE LA FAÇON INDIQUÉE**, et
- la quantité d'œstrogène est de 20 microgrammes ou plus.

Un taux d'efficacité de 99 pour cent signifie que si 100 femmes prenaient des contraceptifs oraux pendant un an, une seule femme dans ce groupe deviendrait enceinte.

Le risque de devenir enceinte augmente lors d'une utilisation incorrecte.

Autres moyens de prévenir la grossesse :
Il existe d'autres méthodes de contraception. Elles sont généralement moins efficaces que les contraceptifs oraux mais, lorsqu'elles sont bien appliquées, elles peuvent être suffisamment efficaces pour de nombreuses femmes.

Le tableau suivant donne les taux de grossesses observés pour différentes méthodes de contraception, ainsi que pour l'absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes en un an.

Taux de grossesses par année pour 100 femmes :

Pilule combinée	moins de 1 à 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom avec spermicide (gelée ou mousse)	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec spermicide (gelée ou mousse)	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale avec spermicide	5 à 18
Abstinence périodique, toutes méthodes	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

Les taux de grossesses varient grandement parce que toutes les personnes ne pratiquent pas une même méthode de contraception avec la même attention et la même régularité. (Cette observation ne s'applique pas aux DIU puisqu'ils sont implantés dans l'utérus.) Les femmes qui font preuve de rigueur peuvent s'attendre à des taux de grossesses se situant vers le bas de la fourchette. Les autres peuvent s'attendre à des taux de grossesses qui se situent davantage vers le milieu de la fourchette.

L'utilisation efficace des méthodes de contraception autres que les contraceptifs oraux et les DIU nécessite un peu plus d'effort que le simple fait de prendre un comprimé par jour, mais il s'agit d'un effort que de nombreux couples parviennent à accomplir avec succès.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
La pilule anticonceptionnelle ne convient pas à toutes les femmes. Chez un petit nombre de femmes, des effets secondaires graves peuvent survenir. Votre médecin peut vous conseiller si vous avez une affection quelconque qui entraînerait un risque pour vous. L'utilisation de la pilule anticonceptionnelle devrait toujours être supervisée par votre médecin.

Vous ne devriez pas utiliser ORTHO® 0.5/35 si vous avez actuellement, ou avez eu dans le passé, une des affections suivantes :
- pertes sanguines vaginales anormales de cause inconnue
- caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs, ou thrombophlébite (inflammation des veines)
- accident vasculaire cérébral, crise cardiaque ou

affection des artères du cœur (p. ex. angine de poitrine), ou une affection qui pourrait être un signe précurseur d'accident vasculaire cérébral (tels qu'un accident ischémique transitoire ou un petit accident vasculaire cérébral réversible)
- affection des valvules du cœur avec complications
- tension artérielle élevée persistante
- fumeuse âgée de plus de 35 ans
- intervention chirurgicale majeure prévue
- immobilisation prolongée
- perte de vision due à une maladie des vaisseaux sanguins de l'œil
- cancer connu ou présumé du sein ou des organes génitaux
- tumeur du foie liée à l'utilisation de la pilule anticonceptionnelle ou à d'autres produits contenant de l'œstrogène
- jaunisse (c.-à-d., jaunissement des yeux ou de la peau) ou maladie du foie encore active
- diabète avec complications au niveau des reins, des yeux, des nerfs ou des vaisseaux sanguins
- migraine accompagnée de perturbations visuelles et/ou sensorielles
- anomalies connues du système de la coagulation sanguine qui augmentent votre risque de développer des caillots de sang
- grossesse confirmée ou présumée
- pancréatite (inflammation du pancréas) associée à des taux élevés de corps gras (triglycérides) sanguins
- taux très élevés de cholestérol ou de triglycérides sanguins
- réaction allergique à la noréthindrone, à l'éthinylestradiol ou à tout autre ingrédient d'ORTHO® 0.5/35 (voir **Les ingrédients non médicinaux sont**).

Les ingrédients médicinaux sont :
la noréthindrone et l'éthinylestradiol.

Les ingrédients non médicinaux sont :
laque au D&C jaune n° 10, laque au FD&C bleu n° 2, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et amidon.

Les formes posologiques sont :
Les comprimés ORTHO® 0.5/35 (noréthindrone et éthinylestradiol) sont disponibles pour un régime de 21 jours et un régime de 28 jours.

La plaquette DISCRET de 21 jours contient 21 comprimés BLANCS renfermant chacun 0,5 mg de noréthindrone et 0,035 mg d'éthinylestradiol.

La plaquette DISCRET de 28 jours contient 21 comprimés BLANCS renfermant chacun 0,5 mg de noréthindrone et 0,035 mg d'éthinylestradiol, et sept comprimés VERTS renfermant des ingrédients inertes.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

La cigarette augmente le risque d'effets secondaires graves au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins. Ce risque augmente avec l'âge et devient important chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux âgées de plus de 35 ans et en fonction du nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les femmes âgées de plus de 35 ans qui fument ne doivent pas utiliser les contraceptifs oraux combinés, y compris ORTHO® 0.5/35.

Les contraceptifs oraux NE PROTÈGENT PAS contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le VIH/sida.

Pour obtenir une protection contre les IST, il est recommandé d'utiliser des condoms en latex ou en polyuréthane EN MÊME TEMPS que les contraceptifs oraux.

Il existe également des affections que votre médecin voudra suivre de près ou qui pourraient l'amener à vous recommander une méthode de contraception autre que les contraceptifs oraux.

AVANT d'utiliser ORTHO® 0.5/35, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous êtes touchée par l'une des situations suivantes :
- antécédents d'affections du sein (p. ex. masse dans les seins) ou antécédents familiaux de cancer du sein
- diabète
- hypertension
- taux anormal de lipides dans le sang (cholestérol ou triglycérides élevés)
- tabagisme
- maladie cardiaque ou rénale
- épilepsie
- dépression
- fibromes utérins
- port de verres de contact
- grossesse ou allaitement
- lupus érythémateux systémique
- affection intestinale inflammatoire telle que maladie de Crohn ou colite ulcéreuse
- syndrome hémolytique et urémique
- drépanocytose
- troubles des valvules du cœur et/ou rythme cardiaque irrégulier

- œdème angioneurotique héréditaire ou antécédents de gonflement au niveau d'autres parties du corps telles que les mains, les pieds, le visage ou les voies aériennes
- affection de la vésicule biliaire ou du pancréas
- antécédents de jaunisse (c.-à-d. jaunissement de la peau ou des yeux) ou d'autres affections du foie.

Vous devriez également informer votre médecin de vos antécédents familiaux de caillots sanguins, de crises cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux.

ORTHO® 0.5/35 ne doit **PAS** être utilisé avant la première menstruation (ménarche) ou après la ménopause.

Si vous voyez un autre médecin, informez-le que vous utilisez ORTHO® 0.5/35.

Dites à votre médecin s'il est prévu que vous fassiez des tests de laboratoire car certains tests sanguins peuvent être influencés par les contraceptifs oraux.

Dites également à votre médecin si une chirurgie **MAJEURE** est programmée pour vous. Vous devez consulter votre médecin concernant l'arrêt d'ORTHO® 0.5/35 quatre semaines avant la chirurgie et une période de non-utilisation d'une certaine durée après la chirurgie ou pendant le repos au lit.

ORTHO® 0.5/35 ne doit être utilisé que sous la supervision d'un médecin, avec un suivi régulier pour identifier les effets secondaires associés à son utilisation. Vos visites peuvent inclure une vérification de la tension artérielle, un examen des seins, un examen abdominal et un examen pelvien, y compris un frottis cervical (« test Pap »). Rendez visite à votre médecin au plus tard trois mois après l'examen initial. Par la suite, voyez-le au moins une fois par an.

N'utilisez ORTHO® 0.5/35 que sur le conseil de votre médecin et suivez soigneusement les instructions qui vous ont été données. Vous devez utiliser la pilule anticonceptionnelle exactement comme elle vous a été prescrite, autrement vous pouvez devenir enceinte. Si vous et votre médecin décidez que, pour vous, les avantages d'ORTHO® 0.5/35 l'emportent sur les risques, vous devriez savoir ce qui suit :

<u>RISQUES ASSOCIÉS À ORTHO® 0.5/35</u>

1. Troubles circulatoires (y compris caillots dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)

Les caillots de sang constituent l'effet secondaire grave le plus courant des contraceptifs oraux. Le risque de développer des caillots de sang est particulièrement élevé pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal. Les caillots peuvent se produire dans plusieurs parties du corps. Soyez vigilante concernant les symptômes et les signes d'effets secondaires graves suivants. Appelez immédiatement votre médecin si l'un d'entre eux survient :

- douleur thoracique aiguë, crachats sanglants ou manque soudain de souffle. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans les poumons.
- douleur et/ou gonflement d'un mollet. Ces symptômes pourraient indiquer la présence d'un caillot de sang dans la jambe.
- douleur en étau ou pesanteur dans la poitrine. Ce symptôme pourrait indiquer une crise cardiaque.
- maux de tête intenses et soudains, aggravation soudaine de maux de tête préexistants, vomissements, étourdissements ou évanouissements, troubles de la vue ou de la parole, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe. Ces symptômes pourraient indiquer un accident vasculaire cérébral.
- perte soudaine de la vue, partielle ou complète. Ce symptôme pourrait indiquer la présence d'un caillot de sang dans un œil.

Chacune de ces manifestations peut entraîner la mort ou l'invalidité. Des caillots peuvent également se former, bien que rarement, dans les vaisseaux sanguins de l'œil, ce qui peut provoquer la cécité ou une dégradation de la vue, ou dans un vaisseau sanguin irriguant un bras ou une jambe, ce qui entraîne des dommages voire la perte du membre.

L'incidence des caillots de sang est plus élevée chez les utilisatrices de contraceptifs oraux. Le risque de formation de caillots semble augmenter avec la dose d'œstrogène dans la préparation. **Il est donc important d'utiliser la plus petite dose d'œstrogène possible.**

2. Cancer du sein

Les principaux facteurs de risque du cancer du sein sont l'âge et des antécédents marqués de cancer du sein dans la famille (mère ou sœur). Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, le fait de ne jamais avoir eu d'enfant et le fait d'avoir eu une première grossesse à terme à un âge avancé. Certaines utilisatrices de contraceptifs oraux peuvent courir un risque plus élevé d'avoir un cancer du sein avant la ménopause, laquelle survient vers l'âge de 50 ans. Ces femmes peuvent être des utilisatrices de longue date des contraceptifs oraux (plus de huit ans) ou des femmes qui ont commencé à les utiliser à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'utilisation de contraceptifs oraux peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Un diagnostic précoce peut toutefois réduire l'effet du cancer du sein sur l'espérance de vie

d'une femme. Les risques liés aux contraceptifs oraux semblent être faibles; cependant, il est recommandé pour toutes les femmes de se faire examiner les seins par un médecin tous les ans.

DEMANDEZ CONSEIL À VOTRE MÉDECIN SUR LA FAÇON DE PRATIQUER L'AUTO-EXAMEN DES SEINS ET FAITES CET EXAMEN RÉGULIÈREMENT.

3. Cancer du col de l'utérus

Certaines études ont mis en évidence une fréquence plus élevée de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux, bien que cette constatation puisse être liée à d'autres facteurs que l'utilisation de contraceptifs oraux. Cependant, les données sont insuffisantes pour exclure la possibilité que les contraceptifs oraux puissent entraîner ce type de cancer.

On croit que l'infection chronique par le papillomavirus humain (PVH) constitue le facteur de risque le plus important associé au cancer du col de l'utérus. Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux combinés (COC) pendant une longue période de temps peuvent être exposées à un risque de cancer du col de l'utérus légèrement plus élevé. Cette constatation ne résulte peut-être pas de l'utilisation seule de la pilule, mais pourrait être liée au comportement sexuel et à d'autres facteurs.

4. Affection de la vésicule biliaire

Les utilisatrices de contraceptifs oraux courent plus de risques d'avoir une affection de la vésicule biliaire, y compris de l'inflammation et des calculs biliaires, nécessitant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq ans d'utilisation.

5. Tumeurs du foie

L'utilisation à court et à long terme de contraceptifs oraux a également été liée à la croissance de tumeurs du foie. Ces tumeurs sont **EXTRÊMEMENT** rares.

Contactez votre médecin immédiatement si vous présentez des nausées, des vomissements, une douleur sévère ou une masse dans l'abdomen.

6. Utilisation durant une grossesse

Ne prenez jamais de contraceptifs oraux si vous croyez être enceinte. Ils n'empêcheront pas la grossesse de se poursuivre. Rien n'indique non plus que la pilule puisse avoir un effet néfaste sur le développement d'un enfant. Vous devriez vérifier auprès de votre médecin les risques pour un enfant à naître de tout médicament pris pendant la grossesse.

7. Utilisation après une grossesse, une fausse couche ou un avortement

Votre médecin vous conseillera sur le moment approprié pour la reprise d'ORTHO® 0.5/35 après une naissance, une fausse couche ou un avortement thérapeutique.

8. Grossesse après l'arrêt d'ORTHO® 0.5/35

Vous serez menstruée lorsque vous cesserez de prendre ORTHO® 0.5/35. Vous devriez retarder la grossesse jusqu'à la prochaine menstruation, quatre à six semaines plus tard. Demandez conseil à votre médecin sur les autres méthodes de contraception que vous pourriez utiliser pendant cette période.

9. Utilisation pendant l'allaitement

On sait que les hormones contenues dans les contraceptifs oraux se retrouvent dans le lait maternel. Ces hormones peuvent réduire le débit de lait. Des effets indésirables ont été signalés chez l'enfant, parmi lesquels un jaunissement de la peau (jaunisse) et un développement mammaire. Vous devez utiliser une autre méthode de contraception et n'envisager de reprendre la pilule anticonceptionnelle que lorsque vous aurez complètement sevré votre enfant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent interagir avec les pilules anticonceptionnelles et les rendre moins efficaces pour la prévention de la grossesse, ou augmenter la survenue de saignements intermenstruels. Vous pouvez aussi avoir besoin d'utiliser une méthode de contraception non hormonale pendant un cycle au cours duquel vous prenez des médicaments qui peuvent diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux.

Les médicaments qui peuvent interagir avec ORTHO® 0.5/35 incluent :

- des médicaments utilisés contre l'épilepsie (p. ex., primidone, phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine, topiramate, rufinamide)
- des médicaments utilisés contre la tuberculose (p. ex., rifampicine et rifabutine)
- le (fos)aprépitant (médicament utilisé contre les nausées)
- la sélégiline (médicament utilisé contre la maladie de Parkinson)
- la tizanidine (médicament utilisé contre la sclérose en plaques [SP])
- des médicaments utilisés contre le VIH/sida (p. ex., atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, inhibiteurs de la protéase potentialisés par le ritonavir, étravirine, névirapine)
- des médicaments utilisés contre le virus de l'hépatite C (VHC) (p. ex. bocéprévir, télaprévir)
- des antibiotiques (p. ex., pénicillines, tétracyclines) pour les maladies infectieuses

- l'acide salicylique
- le bosentan (médicament utilisé contre l'hypertension pulmonaire, qui correspond à une pression sanguine élevée dans les vaisseaux sanguins situés entre le cœur et les poumons)
- la théophylline (médicament utilisé contre l'asthme)
- des stimulants (p. ex., modafinil)
- des médicaments diminuant les lipides (p. ex., atorvastatine, rosuvastatine)
- colésévélam
- la cyclosporine
- des antifongiques (p. ex., griséofulvine, voriconazole, itraconazole, fluconazole, kétoconazole)
- des remèdes à base de millepertuis (utilisés principalement pour le traitement des humeurs dépressives)
- des hypotenseurs (pour traiter la tension artérielle élevée)
- des médicaments antidiabétiques et l'insuline (pour le diabète)
- la prednisone, la prednisolone
- des sédatifs et des hypnotiques (p. ex., benzodiazépines, barbituriques, hydrate de chloral, glutéthimide, méprobamate, témazépam)
- des analgésiques (p. ex., mépéridine, morphine, acétaminophène)
- des antidépresseurs (p. ex., clomipramine)
- certains suppléments nutritionnels (p. ex., vitamine B_{12}, vitamine C, acide folique)
- des antiacides (utiliser deux heures avant ou après la prise d'ORTHO® 0.5/35).

Le jus de pamplemousse peut aussi interférer avec ORTHO® 0.5/35.

ORTHO® 0.5/35 peut aussi modifier l'action d'autres médicaments.

Veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament ou produit à base de plantes, même ceux qui ne nécessitent pas de prescription. Dites également à tout autre médecin ou dentiste qui vous prescrit un autre médicament (ou au pharmacien qui le délivre) que vous utilisez ORTHO® 0.5/35. Ils peuvent vous dire si vous avez besoin d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire et, si c'est le cas, pendant combien de temps.

Cette liste d'interactions médicamenteuses possibles avec ORTHO® 0.5/35 n'est pas complète. Veuillez communiquer avec votre médecin pour obtenir plus de renseignements sur les interactions médicamenteuses.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

COMMENT PRENDRE ORTHO® 0.5/35 :

1. **LISEZ CES INSTRUCTIONS**
   - avant de commencer à prendre la pilule;
   - chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

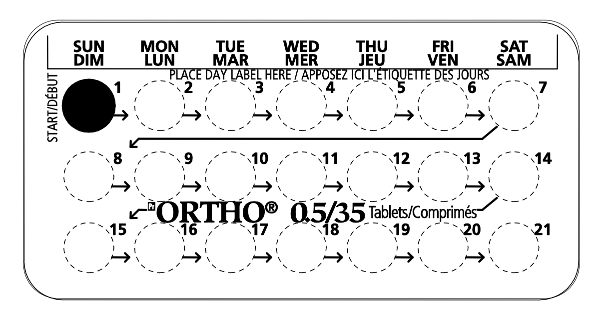
2. **REGARDEZ VOTRE DISTRIBUTEUR DE PILULES** pour voir s'il contient 21 ou 28 pilules :
   - DISTRIBUTEUR DE 21 PILULES : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines, puis aucune pilule à prendre pendant une semaine

   OU

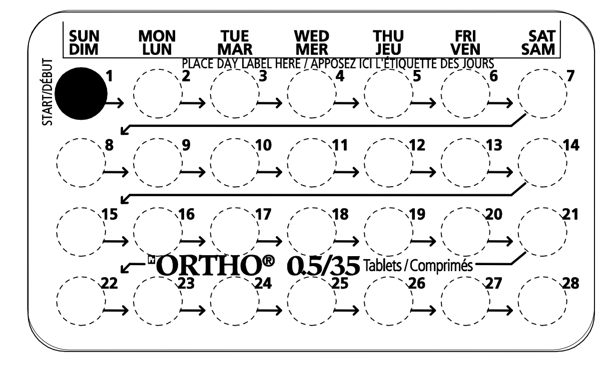
   - DISTRIBUTEUR DE 28 PILULES : 21 pilules actives (avec hormones) à prendre chaque jour pendant trois semaines et sept pilules inactives (sans hormones), pour ne pas perdre l'habitude, à prendre chaque jour pendant une semaine.

VÉRIFIEZ ÉGALEMENT la plaquette de pilules pour les instructions indiquant 1) où commencer et 2) dans quel sens continuer.

Plaquette DISCRET de 21 jours



Plaquette DISCRET de 28 jours



3. Il pourrait être préférable d'utiliser une deuxième méthode de contraception (p. ex. des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) pendant les sept premiers jours du

premier cycle d'utilisation de la pilule. Il s'agit là d'une méthode auxiliaire au cas où vous oublieriez de prendre vos pilules, le temps de vous y habituer.

4. **En cas de traitement médical quelconque, assurez-vous de dire à votre médecin que vous prenez des contraceptifs oraux.**

5. **DE NOMBREUSES FEMMES ONT DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU DES TACHETURES OU ONT LA NAUSÉE AU COURS DES TROIS PREMIERS MOIS.** Si vous vous sentez malade, n'arrêtez pas de prendre la pilule; habituellement, la situation se corrige d'elle-même. S'il n'y a pas d'amélioration, consultez votre médecin ou votre clinique.

6. **LE FAIT D'OMETTRE DE PRENDRE VOTRE PILULE PEUT ÉGALEMENT CAUSER DE LÉGÈRES PERTES SANGUINES OU TACHETURES**, même si vous prenez les pilules manquantes par la suite. Vous pouvez également avoir un peu la nausée les jours où vous prenez deux pilules pour rattraper les pilules omises.

7. **SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE VOS PILULES, À QUELQUE MOMENT QUE CE SOIT, VOUS POUVEZ DEVENIR ENCEINTE. VOUS COUREZ LE PLUS GRAND RISQUE DE DEVENIR ENCEINTE :**
   - lorsque vous commencez un distributeur en retard;
   - lorsque vous omettez de prendre des pilules au début ou à la toute fin du distributeur.

8. **ASSUREZ-VOUS DE TOUJOURS AVOIR SOUS LA MAIN :**
   - **UNE MÉTHODE DE CONTRACEPTION AUXILIAIRE** (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous omettez de prendre vos pilules; et
   - **UN AUTRE DISTRIBUTEUR PLEIN.**

9. **SI VOUS AVEZ DES VOMISSEMENTS OU LA DIARRHÉE OU SI VOUS PRENEZ CERTAINS MÉDICAMENTS,** notamment des antibiotiques, vos pilules pourraient ne pas être aussi efficaces qu'elles devraient l'être. Utilisez une méthode auxiliaire, comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée, jusqu'à ce que vous puissiez consulter votre médecin ou votre clinique.

10. **SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE,** discutez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

11. **IL N'EST PAS NÉCESSAIRE D'ARRÊTER DE PRENDRE DES PILULES ANTICONCEPTIONNELLES POUR SE DONNER UNE PÉRIODE DE REPOS.**

12. **SI VOUS NE TROUVEZ PAS ICI LA RÉPONSE À VOS QUESTIONS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE CLINIQUE.**

QUAND COMMENCER LE *PREMIER* DISTRIBUTEUR DE PILULES

LISEZ CES INSTRUCTIONS :
- avant de commencer à prendre la pilule;
- chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.

Décidez avec votre médecin, ou le personnel de votre clinique, du meilleur jour pour commencer votre premier distributeur de pilules. Le distributeur peut être du type à 21 jours ou à 28 jours.

MODE D'EMPLOI DES DISTRIBUTEURS DE 21 JOURS ET DE 28 JOURS

1. **LE PREMIER JOUR DE VOTRE MENSTRUATION (SAIGNEMENT) EST LE PREMIER JOUR DE VOTRE CYCLE.** Vous pouvez commencer à prendre les pilules n'importe quel jour de votre cycle, jusqu'au sixième. Établissez avec votre médecin le jour où vous commencerez à prendre la pilule. Vous commencerez toujours à prendre votre pilule ce jour-là de la semaine. Votre médecin peut vous conseiller de commencer à prendre la pilule le premier jour, le cinquième jour ou le premier dimanche qui suit le début de votre menstruation. Si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules ce jour-là.

2. **SI VOUS UTILISEZ :**
   Le distributeur de 21 JOURS :
   Avec ce type de distributeur, vous prenez la pilule pendant 21 jours et vous n'en prenez pas pendant sept jours. Vous ne devez pas passer plus de sept jours de suite sans prendre de pilule.

   Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 21 jours. **ENSUITE, NE PRENEZ PAS DE PILULE PENDANT SEPT JOURS**. Commencez un nouveau distributeur le huitième jour. Vous allez probablement être menstruée pendant les sept jours où vous ne prenez pas la pilule. (Cette menstruation peut être plus légère et de plus courte

durée que vos menstruations habituelles.)

Le distributeur de 28 JOURS :
Avec ce type de distributeur, vous prenez 21 pilules qui contiennent des hormones et sept pilules qui n'en contiennent pas.

Prenez une pilule à peu près à la même heure tous les jours pendant 28 jours. Commencez un nouveau distributeur le lendemain **EN PRENANT SOIN DE NE PAS SAUTER DE JOURS**. Votre menstruation devrait survenir au cours des sept derniers jours d'utilisation de ce distributeur.

MODE D'EMPLOI DES PLAQUETTES DISCRET DE 21 JOURS ET DE 28 JOURS
SUIVEZ CE MODE D'EMPLOI ATTENTIVEMENT :

1. **Début jour 1 :** Sur la plaquette DISCRET, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour 1 de votre cycle menstruel (le jour 1 est la première journée de votre menstruation). Par exemple, si la première journée de votre menstruation est un mardi, apposez l'étiquette qui commence par **MAR** à l'endroit prévu.

   OU

   Début jour 5 : Sur la plaquette DISCRET, apposez l'étiquette de jours qui commence par le jour qui représente le cinquième jour suivant le début de votre menstruation. (Comptez 5 jours, y compris la première journée de votre menstruation). Par exemple, si la première journée de votre menstruation est un samedi, apposez l'étiquette de jours qui commence par **MER** à l'endroit prévu.

   OU

   Début le dimanche : Aucune étiquette de jours n'est nécessaire. La plaquette DISCRET est imprimée pour commencer un dimanche (le premier dimanche **qui suit** le début de votre menstruation; si votre menstruation commence un dimanche, commencez à prendre vos pilules **ce jour-là**).

2. Apposez l'étiquette de jours là où vous lisez « Apposez ici l'étiquette des jours ». Le fait d'avoir l'étiquette affichant les jours de la semaine apposée sur la plaquette DISCRET vous rappellera qu'il faut prendre votre pilule tous les jours.

3. Pour commencer à prendre les pilules, prenez celle qui se trouve dans le cercle rouge (là où vous lisez le mot **DÉBUT**). Cette pilule devrait correspondre à la journée de la semaine à laquelle vous prenez votre première pilule. Pour retirer la pilule, poussez-la à travers le fond de la plaquette DISCRET.

4. Le jour suivant, prenez la prochaine pilule de la même rangée, toujours en avançant de gauche à droite (→). Chaque rangée commence toujours le même jour de la semaine.

QUE FAIRE DURANT LE MOIS

1. **PRENEZ UNE PILULE À PEU PRÈS À LA MÊME HEURE TOUS LES JOURS JUSQU'À CE QUE LE DISTRIBUTEUR SOIT VIDE.**
   - Essayez d'associer la prise de votre pilule à une activité régulière comme un repas ou le coucher.
   - Ne sautez pas de pilule même si vous avez des saignements entre les menstruations ou si vous avez la nausée.
   - Ne sautez pas de pilule même si vous n'avez pas de rapports sexuels fréquents.

2. **LORSQUE VOUS AVEZ TERMINÉ UN DISTRIBUTEUR**
   - **21 PILULES**
     ATTENDEZ SEPT JOURS avant d'en commencer un autre. Vous aurez votre menstruation durant cette semaine-là.
   - **28 PILULES**
     Commencez le nouveau distributeur **LE JOUR SUIVANT**. Prenez une pilule tous les jours. Ne sautez pas de journée entre les deux distributeurs.

Surdose :
Les symptômes de surdosage peuvent inclure des nausées, des vomissements et un saignement vaginal. L'information recueillie à partir des cas d'ingestion accidentelle de contraceptifs oraux par un enfant ne met en évidence aucun effet grave.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

QUE FAIRE SI VOUS OMETTEZ DE PRENDRE DES PILULES
Le tableau suivant vous indique ce que vous devez faire s'il vous arrive d'oublier une ou plusieurs de vos pilules anticonceptionnelles. Faites correspondre le nombre de pilules omises et le moment où vous commencez à

prendre la pilule selon le type de distributeur de pilules que vous utilisez.

DÉBUT UN DIMANCHE	DÉBUT UN AUTRE JOUR
OMISSION D'UNE PILULE	**OMISSION D'UNE PILULE**
Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.	Prenez-la aussitôt que vous vous apercevez de l'omission et prenez la pilule suivante à l'heure habituelle. Cela signifie que vous pourriez prendre deux pilules le même jour.
OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE	**OMISSION DE DEUX PILULES DE SUITE**
Deux premières semaines 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission. **Troisième semaine** 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. **Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.**	**Deux premières semaines** 1. Prenez deux pilules le jour où vous constatez l'omission et deux pilules le jour suivant. 2. Ensuite prenez une pilule par jour jusqu'à ce que vous ayez fini le distributeur. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission. **Troisième semaine** 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. **Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.**

OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS	OMISSION DE TROIS PILULES DE SUITE OU PLUS
N'importe quand au cours du cycle 1. Continuez à prendre une pilule par jour jusqu'au dimanche. 2. Le dimanche, jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 3. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission. 4. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. **Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique.**	**N'importe quand au cours du cycle** 1. Jetez de façon sécuritaire le reste du distributeur et commencez-en un nouveau le même jour. 2. Utilisez une méthode de contraception auxiliaire si vous avez des rapports sexuels dans les sept jours suivant l'omission. 3. Vous pourriez ne pas être menstruée ce mois-là. **Si vous n'êtes pas menstruée deux mois de suite, communiquez avec votre médecin ou votre clinique**.

NOTE : DISTRIBUTEUR DE 28 JOURS – S'il vous arrive d'oublier l'une des sept pilules inactives (sans hormones, servant simplement à vous faire garder l'habitude de prendre vos pilules) au cours de la quatrième semaine, vous n'avez qu'à jeter de manière sécuritaire la pilule omise. Puis continuez à prendre une pilule chaque jour jusqu'à ce que le distributeur soit vide. Vous n'avez pas besoin de recourir à une méthode de contraception auxiliaire.

Assurez-vous de toujours avoir sous la main :

- une méthode de contraception auxiliaire (comme des condoms en latex ou en polyuréthane et un spermicide en mousse ou en gelée) que vous pourrez utiliser si vous oubliez de prendre vos pilules; et
- un autre distributeur plein.

SI VOUS OUBLIEZ PLUS D'UNE PILULE DEUX MOIS DE SUITE, DISCUTEZ AVEC VOTRE MÉDECIN OU LE PERSONNEL DE VOTRE CLINIQUE des moyens qui pourraient faciliter la prise de la pilule, ou encore de l'utilisation d'une autre méthode de contraception.

AVANTAGES NON CONTRACEPTIFS DES CONTRACEPTIFS ORAUX

On a signalé plusieurs bienfaits pour la santé qui seraient liés à l'utilisation des contraceptifs oraux :

- Les contraceptifs oraux combinés (œstroprogestatifs) réduisent l'incidence du cancer de l'utérus et du

cancer de l'ovaire.
- Les contraceptifs oraux réduisent la probabilité de lésions bénignes (non cancéreuses) du sein et de kystes ovariens.
- Les utilisatrices de contraceptifs oraux perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie à déficit en fer.
- Les contraceptifs oraux pourraient réduire la sévérité des douleurs menstruelles et du syndrome prémenstruel.
- Les contraceptifs oraux pourraient atténuer l'acné, l'hirsutisme (croissance excessive des poils) et d'autres affections liées aux hormones masculines.
- Les contraceptifs oraux pourraient diminuer la fréquence des grossesses ectopiques (extra-utérines).
- Les contraceptifs oraux pourraient diminuer la fréquence des maladies pelviennes inflammatoires aiguës.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les nausées et vomissements sont habituellement les effets secondaires les plus courants signalés chez les femmes prenant des contraceptifs hormonaux.

Les effets secondaires signalés avec des contraceptifs oraux combinés, dont ORTHO® 0.5/35 ont été les suivants :

Effets secondaires fréquents : pertes vaginales, œdème, sensibilité des seins, crampes abdominales, ballonnements, acné, mal de tête, étourdissements, dépression, nervosité, hypertension artérielle, irritabilité et rétention hydrique.

Effets secondaires peu fréquents : candidose vaginale (infection à levure), tachetures, absence de saignement de retrait, douleur des seins, intolérance aux verres de contact, perte de cheveux, éruption cutanée, hirsutisme (croissance excessive des poils), peau plus foncée, migraine, modifications de la libido (pulsion sexuelle), modifications de l'humeur, modifications du poids (augmentation ou diminution) et modifications de l'appétit.

On peut également observer des pertes sanguines inattendues, des tachetures et une modification du cycle menstruel habituel, mais ces effets disparaissent en général après les premiers cycles. Si ces effets secondaires persistent, consultez votre médecin. Parfois, les utilisatrices font de l'hypertension, ce qui peut les obliger à cesser d'utiliser les contraceptifs oraux.

Les symptômes supplémentaires suivants ont été signalés chez les femmes en général qui prennent des contraceptifs hormonaux :

- difficulté à porter des verres de contact
- irritations ou infections vaginales
- infection ou inflammation des voies urinaires
- infections des voies respiratoires supérieures (rhume, bronchite, nez qui coule ou congestion nasale, mal de gorge, etc.)
- maux de tête intenses
- insomnie
- aménorrhée (absence de menstruation ou saignements intermenstruels)
- symptômes ressemblant à la grippe
- allergie, fatigue ou fièvre
- diarrhée, flatulence.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptômes/effets	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquents			
Douleur abdominale, nausées, vomissements ou masse dans l'abdomen		✓	
Masse dans un sein		✓	
Douleur en étau ou pesanteur dans la poitrine			✓
Douleur ou gonflement dans une jambe			✓
Humeur triste persistante			✓
Douleur thoracique aiguë, crachats sanglants ou manque soudain de souffle			✓
Perte soudaine de la vue, partielle ou complète, ou vision double			✓
Mal de tête intense et soudain ou aggravation d'un mal de tête, vomissements, étourdissements, évanouissements, perturbation de la vision ou de la parole, faiblesse ou engourdissement du visage, d'un bras ou d'une jambe			✓
Saignement vaginal inattendu		✓	
Gonflement inhabituel des membres		✓	
Jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'utilisation d'ORTHO® 0.5/35, veuillez prendre contact avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver dans son emballage d'origine, entre 15 et 30 °C. Garder hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - par la poste à :
    Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice postal 0701E
    Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance, ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet® Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante :
http://www.janssen.ca
ou en communiquant avec le promoteur,
Janssen Inc., au : 1-800-567-3331 ou 1-800-387-8781.

Ce dépliant a été préparé par :
Janssen Inc.
Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : novembre 2013